



UNIVERSIDAD DE PANAMA

VICERECTORIA DE POSTGRADO E INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA

**RELACION DEL CONTEO DISMINUIDO DE LINFOCITOS CD4+ CON LA
APARICION DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES VIH
POSITIVOS, ATENDIDOS POR PRIMERA VEZ EN EL INSTITUTO
CONMEMORATIVO GORGAS DE ESTUDIOS DE LA SALUD, DE ENERO 2013
A DICIEMBRE 2014**

TESIS DE INVESTIGACION PARA OPTAR POR EL TITULO

DE

MAESTRIA EN SALUD PUBLICA

ELABORADO POR

KAREN CAMARENA

ASESOR DR JUAN MIGUEL PASCALE

PANAMA

2017

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico primeramente a Dios y a la hermosa familia que me ha dado.

Los amo mucho.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la vida y por las fuerzas para llegar a la culminacion de este trabajo A mi esposo Marcelino y mi hijo Marcos por su amor y paciencia, a mi mama abuela, a toda mi familia, a mis profesores, asesor y compañeros porque de ellos aprendí y sigo aprendiendo

INDICE GENERAL

INTRODUCCION	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACION DEL PROBLEMA	11
FUNDAMENTO TEORICO	15
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS	39
DISEÑO DEL ESTUDIO	41
AREA DEL ESTUDIO	42
UNIVERSO Y MUESTRA	44
INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE MUESTRA	45
ASPECTOS ETICOS	46
RESULTADOS	48
DISCUSION	68
CONCLUSION	73
RECOMENDACIONES	74
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	76
ANEXO	80

INDICE DE FIGURAS

Figura N°1	19
------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla N° 1	25
Tabla N° 2	26
Tabla N° 3	42
Tabla N° 4	48
Tabla N° 5	50
Tabla N° 6	52
Tabla N° 7	55
Tabla N° 8	57

INDICE DE GRAFICAS

Grafica N° 1	49
Grafica N° 2	51
Grafica N° 3	53
Grafica N° 4	54
Grafica N° 5	56
Grafica N° 6	58
Grafica N° 7	59
Grafica N° 8	60
Grafica N° 9	61
Grafica N° 10	62

INTRODUCCION

Segun datos de ONUSIDA a fines de 2014, aproximadamente 36,9 millones de personas vivian con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en todo el mundo ¹

La infeccion por este virus produce una evolucion cronica, condicionada por el deterioro del sistema inmunitario del paciente que, en ausencia de tratamiento, lleva al desarrollo de Sindrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ² y a la muerte. Aunque al producirse la infeccion aparecen un conjunto de sintomas los cuales son muy inespecificos y pasan desapercibidos con frecuencia, por lo que en muchos casos el diagnostico se realiza cuando la persona afectada ya ha sufrido un deterioro importante de la inmunidad, o incluso ha desarrollado SIDA ³

Una vez que el individuo se vuelve severamente inmunodeficiente, es decir cuando el numero de linfocitos CD4+ es menor de 200 celulas/ μ L o un porcentaje menor del 14% del total de linfocitos, aumenta en forma importante la susceptibilidad a una variedad de infecciones y condiciones oportunistas que pueden ocurrir simultaneamente ⁴ y que precisamente son las que definen el caso de SIDA, convirtiendose desde el punto de vista clinico en la condicion reveladora de inmunodeficiencia asociada a la infeccion por el VIH ⁵

Estudios revelan que las personas que acuden al servicio de salud con un primer recuento de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/ μ L tienen un riesgo mas alto de progresar a la fase de SIDA que las que tuvieron recuentos superiores a 200 cel/ μ L ⁶

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Segun datos de ONUSIDA a fines de 2014, aproximadamente 36,9 millones de personas vivian con el VIH ¹ En Panama, desde septiembre de 1984 a diciembre de 2015, se han registrado un total de 15,460 casos de SIDA, de los cuales, 457 casos son pediatricos (menores de 15 años de edad) y 10 273 defunciones El 77.6 % del total de casos de sida se presenta en personas con edades de 25 a 49 años ⁷

La infeccion por el VIH produce una evolucion cronica, condicionada por el deterioro del sistema inmunitario del paciente que, en ausencia de tratamiento, lleva al desarrollo de SIDA (Sindrome de Inmunodeficiencia adquirida) ² y a la muerte Aunque al producirse la infeccion aparecen un conjunto de sintomas, estos son muy inespecificos y pasan desapercibidos con frecuencia, por lo que en muchos casos el diagnostico se realiza cuando la persona afectada ya ha sufrido un deterioro importante de la inmunidad, o incluso ha desarrollado SIDA

El Centro para el Control y Prevencion de Enfermedades de Atlanta (CDC) ha establecido la siguiente definicion para el diagnostico del SIDA en un individuo VIH positivo el recuento de linfocitos CD4+ debe ser menor a 200 cel/ μ L, o el individuo debe presentar alguna manifestacion clinica definitiva de SIDA ³

Una vez que el individuo se vuelve severamente inmunodeficiente, es decir cuando el numero de linfocitos CD4+ es menor de 200 celulas/ μ L, aumenta en forma importante la

susceptibilidad a una variedad de infecciones oportunistas que pueden ocurrir simultáneamente ⁴ y que precisamente son las que definen el caso de SIDA, convirtiéndose desde el punto de vista clínico en la condición reveladora de inmunodeficiencia asociada a la infección por el VIH ⁵

Un número importante de personas desconocen que están infectadas por VIH hasta que desarrollan SIDA. En España se estima que alrededor del 30% de las personas infectadas con VIH no lo saben. En un estudio anónimo y no relacionado, que se llevó a cabo entre 1998-2000, en personas que solicitaron asistencia en centros de infecciones de transmisión sexual (ITS), se encontró que el 38% de todas las personas infectadas por el VIH desconocían su situación ⁸

Estudios revelan que las personas que acuden al servicio de Salud con un primer recuento de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/ μ L tienen un riesgo más alto de progresar a la fase de SIDA que las que tuvieron recuentos superiores a 200 cel/ μ L. ⁶

La importancia del diagnóstico temprano en la fase aguda de la enfermedad traerá claros beneficios tanto para el paciente como para el sistema de salud.

Por lo antes expuesto, se decide plantear la siguiente interrogante:

¿Cuál es la relación de tener un conteo disminuido de linfocitos CD4+ con las Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos que son atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014?

JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

Las personas infectadas por el VIH que desconocen su situación, generan gran preocupación para los responsables de salud pública y los clínicos por diversos motivos

En primer lugar, porque al no beneficiarse del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA), su probabilidad de desarrollar SIDA y de morir aumenta de forma importante respecto a los pacientes diagnosticados y tratados tempranamente. En segundo lugar, porque estas personas pueden transmitir la infección sin saberlo. Algunos estudios muestran como el 54% de las nuevas infecciones que se producen son debidas al 25% de personas que desconocían que estaban infectadas⁹

El gasto en VIH/SIDA para el año 2014, según el estudio Medición del gasto en SIDA (MEGAS 2014)¹⁰ fue de B/ 37,139 236, mientras que para el 2012 fue de B/ 31,077,480, incrementándose el gasto del 2012 al 2014 en un 19.5%. El sector público es el que mayor aporte hace al gasto en VIH/SIDA durante el año 2014 con un 67% del gasto total el Sector Privado con un 25% cuyo mayor aporte lo realizan los hogares en la compra de preservativos y el sector internacional realiza aportes por el 8% del total

Si consideramos las categorías del gasto, el rubro mas importante se realizo en Atencion y Tratamiento, con un monto de B/ 23,411 628, lo que representa el 63% del gasto en SIDA, y la principal fuente de financiamiento fue el Gobierno Central con un aporte que sobrepasa el 95% del gasto en Atencion y Tratamiento Este programa registra gastos importantes como son el funcionamiento de las clinicas TARV, los medicamentos antirretrovirales, asi como los gastos de hospitalizacion por enfermedades oportunistas

El costo del tratamiento y cuidado de los enfermos con diagnostico tardio es mucho mayor que si se les hubiera diagnosticado tempranamente ¹¹ Actualmente, se desconoce cual es la relacion del conteo disminuido de celulas linfocitos CD4 + con las infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos, que son atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud

CAPÍTULO II

FUNDAMENTO TEORICO

El VIH ataca el sistema inmunitario y debilita los sistemas de vigilancia y defensa contra las infecciones. A medida que el virus destruye las células inmunitarias y altera su función, la persona infectada se va volviendo gradualmente inmunodeficiente. La inmunodeficiencia entraña una mayor sensibilidad a diversas infecciones y enfermedades que las personas con un sistema inmunitario saludable pueden combatir.

El VIH es un retrovirus que invade los linfocitos CD4⁺, originando un proceso irreversible que progresa hacia el deterioro gradual y crónico del sistema inmune. A medida que la enfermedad por el VIH progresa, el número de Linfocitos CD4⁺ disminuye y aumenta el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas. El número de linfocitos CD4⁺ se utiliza como indicador de diagnóstico tardío. Cuando la cifra de CD4 es inferior a 200 células/ μ L al hacer el diagnóstico o el diagnóstico de VIH coincide con el de sida se habla de enfermedad avanzada. Investigaciones del University College de Londres (Reino Unido), donde se han analizado datos de casi 85 000 sujetos infectados por el VIH de 35 países europeos, entre ellos España entre enero de 2000 y enero de 2011, han demostrado que alrededor del 54 por ciento de los participantes diagnosticados con VIH acude tarde a recibir atención, es decir, tenían un recuento de linfocitos CD4⁺ inferior a 350 células/ μ L o ya habían desarrollado SIDA a los seis meses del diagnóstico del VIH en el periodo de tiempo estudiado.

DEFINICION SIDA

La definicion del sindrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) implica el desarrollo de diversas enfermedades infecciosas o neoplasias que se traducen en deficit de la inmunidad celular. Los primeros casos de SIDA se describieron al final de la decada de los 70 en homosexuales que presentaban infecciones oportunistas, especialmente neumonia por *Pneumocystis* y sarcoma de Kaposi.

El Centro para el Control y Prevencion de Enfermedades de Atlanta (CDC) ha establecido la siguiente definicion para el diagnostico del SIDA en un individuo VIH positivo donde el recuento de linfocitos CD4+ debe ser menor a 200 cel/ μ L, o el individuo debe presentar alguna manifestacion clinica definitiva de SIDA.³

EPIDEMIOLOGIA

Segun datos de la organizacion mundial de la salud (OMS), a finales de 2014 habia 36,9 [34,3-41,4] millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo de los cuales 2 [1,9-2,2] millones de personas contrajeron el HIV en este año. En 2014, 1,2 [980 000-1 6] millones de personas fallecieron a causa del VIH en todo el mundo. El VIH sigue siendo un importante problema de salud publica mundial, despues de haberse cobrado mas de 34 millones de vidas hasta ahora.¹

Datos de América Latina ¹

- En 2014 1,7 millones [1,4 - 2,0 millones] de personas vivían con el VIH en América Latina. Se estima que en el 2014 se produjeron en la región aproximadamente 87 000 [70 000 - 100 000] nuevas infecciones por el VIH. A pesar de que las nuevas infecciones por VIH se redujeron en un 17% entre los años 2000 y 2014, ha habido pocos cambios en el número anual de nuevas infecciones durante los últimos cinco años.

- Menos de 2,000 (1,300 – 2,900) niños contrajeron el VIH en el 2014.

En Panamá, desde septiembre de 1984 a Diciembre de 2015, se han registrado un total de 15,460 casos de SIDA, de los cuales, 457 casos son pediátricos (menores de 15 años de edad) y 10,273 defunciones. El 77,6 % del total de casos de SIDA se presenta en personas con edades de 25 a 49 años. La Relación Hombre/ Mujer es de 3,0 / 1 ⁷

LOS RETROVIRUS

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son retrovirus constituidos por ARN de doble cadena transmitidos principalmente por vías sexual, parenteral, perinatal y transplacentaria. La patogenia de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH 1) es un proceso complejo y variable. Las personas infectadas muestran diferentes patrones de progresión a sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), la mayoría (80 a 90 %) desarrollan la inmunodeficiencia en un promedio de 6 a 10 años (progresores típicos). Entre 5 y 10 % de los infectados se consideran progresores lentos o no progresores y se caracterizan porque, en ausencia de antirretrovirales, permanecen

asintomaticos por mas de 10 años sin deterioro inmunologico y con cargas virales bajas o no detectables, mientras que aproximadamente 10 % desarrolla sida en menos de 5 años (progresores rapidos) ^{12 13 14}

No se conocen con certeza los factores que pueden determinar la variacion en el tiempo de progresion a sida pero de forma global pueden ser agrupados en 3 categorias

1 Segun la virulencia de la cepa de VIH, 2 propiedades del hospedero infectado (relacionadas con la respuesta inmunologica o la susceptibilidad genetica) y 3-factores ambientales, de tipo infeccioso o no ¹⁵

TAXONOMIA Y CLASIFICACION

El VIH es un virus perteneciente al genus *Lentivirus* y a la familia *Retoviridae* Dentro de esta se ubica en la subfamilia *orthoretrovirinae*

Se han aislado dos formas geneticamente diferentes VIH-1 y VIH-2 Aunque son distintos, poseen antigenos comunes, pero existen pruebas especificas para detectarlos a ambos

Basandose en diferencias en el gen *env* se ha dividido al VIH-1 en tres grupos M, O (u *outlier*) y N (o no M/no O) El grupo M a su vez se divide en distintos subtipos, que van de A L, En Europa Occidental, EEUU y en Cuba son mas frecuentes, el serotipo B, por otra parte el VIH-2 se divide en cinco subtipos (A E) La causa mas comun de infeccion por el VIH y el SIDA en todo el mundo es el VIH-1 VIH 2, un virus estrechamente relacionado, es mucho menos comun y se observa tipicamente en el Africa occidental ¹⁶ sobre todo en los territorios de origen frances y portugues Benin, Burkina Fasso, Cabo

Verde Costa de Marfil, Senegal, Sierra Leona, Gambia, Guinea Bissau (mayor prevalencia), Ghana, Liberia, Mali, Mauritania, Togo, Níger Nigeria, Sao Tome, Mozambique y Angola, aunque ha sido reportado también en Europa, Sudamérica, Canadá y EEUU ¹⁷

MORFOLOGIA VIRAL

Es un virión esférico de 100-200 nm de diámetro contiene una nucleocápside electrondensa en forma de cono, rodeado de una bicapa lipídica que proviene de la membrana de la célula hospedera, donde se insertan 80 espículas (proteínas virales) constituidas cada una por varias moléculas de gp120 (glicoproteína externa) unida no covalentemente a una proteína integral de la membrana, gp41. Estas dos glicoproteínas virales son esenciales para que el virus infecte a las células.

El núcleo del virus contiene la proteína de la cápside, p24 (p26 en VIH 2), la proteína p7/p9 de la nucleocápside, dos copias de ARN, y tres enzimas virales (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa). La proteína p24 es el antígeno más fácil de detectar y son los anticuerpos contra ella, los que se utilizan para el diagnóstico de infección aguda por VIH por medio de la técnica ELISA.

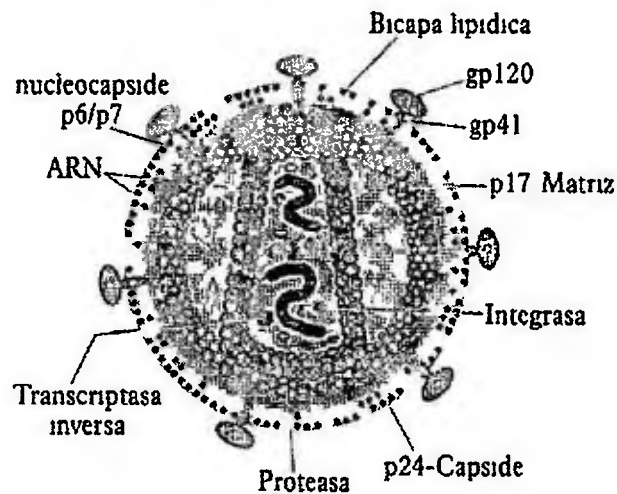


Figura1 Morfología y Estructura del VIH La partícula viral envuelta contiene dos cadenas idénticas de ARN ARN polimerasa integrasa y dos ARNs emparejados base a base con el genoma dentro del core Este se encuentra rodeado por proteínas y una bicapa lipídica

TRANSMISION

La forma de transmisión ocurre en situaciones que facilitan el intercambio de sangre o líquidos orgánicos que contienen el virus o células infectadas por este. Entonces las principales vías de transmisión son el contacto sexual, la inoculación parenteral y la infección vertical madre-hijo¹⁸

La vía sexual implica la entrada del virus a través de las mucosas orofaríngea, genital y anal

La efectividad de la transmisión es mayor si es por vía parenteral. En las superficies mucosas, además de las células epiteliales se encuentran las células de Langerhans, las mismas tienen función de células presentadoras de antígenos (CPA). A nivel de las submucosas también se hallan presentes células de Langerhans y macrófagos

Las partículas virales que viajan en las secreciones vaginales o en el semen, atraviesan

la barrera mucosa (con mayor facilidad si esta lesionada, si bien esto no constituye un factor limitante) y se encuentran en la mucosa o la submucosa con las CPA. Estas células reconocen a la partícula viral como extraña, la incorporan a su superficie o la procesan por medio de fagocitosis, procesando también los antígenos virales para ser presentados a los linfocitos. El macrófago es incapaz de destruir a la partícula viral. Se limita a procesarla, y en el interior de un macrófago es posible encontrar innumerables partículas virales. También a este nivel la partícula viral puede encontrarse además con los linfocitos CD4+. Por lo tanto, el virus una vez atravesada la barrera mucosa puede a) quedar dentro de un macrófago, b) ser presentado a los linfocitos CD4 por las CPA, o c) adherirse directamente a los linfocitos CD4+ y comenzar a multiplicarse en su interior. Posteriormente, los linfocitos CD4+ y los macrófagos con las partículas virales en su interior, o las partículas virales libres, se dirigen hacia los ganglios linfáticos regionales. En los centros germinales de estos ganglios regionales se encuentran otras células con un papel fundamental en la patogenia del VIH: las células dendríticas foliculares. Estas tienen en su superficie numerosas proyecciones digitiformes con receptores CD4, a los cuales se unen las partículas virales libres de la circulación, atrapando de esta manera innumerables virus. Estos son presentados por estas células a todos los linfocitos que, circulando por la linfa o la sangre, pasan por dichos ganglios, siendo así infectados. De ese modo, a partir del ganglio regional el virus se disemina a todo el organismo a todos los tejidos con células que tengan receptores y correceptores que las hagan posibles de ser infectadas, multiplicando de esta manera la infección. Las partículas virales se diseminan por todo el organismo, sembrando varios órganos, particularmente órganos linfoides como nódulos linfoides, bazo, amígdalas y adenoides. Si bien tiene una diseminación

sistémica, el blanco fundamental del VIH es el sistema inmune y dentro de este, los linfocitos CD4+ ¹⁹

Una vez en la sangre, se producen los eventos tempranos de la infección por el VIH. En esta etapa temprana, se puede detectar gran cantidad de partículas virales a nivel plasmático.

Esto se expresa como carga viral, y en esta etapa temprana de la infección puede llegar a 10 millones o más de partículas por mL de plasma ($10^7/\text{mL}$). Estas partículas tienen una corta vida media libre en el plasma (aproximadamente unos 10-15 minutos). Los linfocitos CD4 que están produciendo virus tienen una vida media de 1-2 días. La partícula viral, una vez liberada al plasma, tiene que buscar nuevas células con receptores CD4 para poder infectar y continuar su ciclo de replicación viral.

En esta fase aguda el número de células CD4+ en la circulación decrece en 20 a 40%, quizás por muerte celular o por dejar la circulación y dirigirse a los órganos linfoides para preparar la respuesta inmune ¹⁸

Dos a cuatro semanas luego de la exposición, cerca del 70% de las personas sufren síntomas similares a la mononucleosis (síndrome retroviral agudo) (20). El sistema inmune enfrenta la infección mediante las células T “killer” y los anticuerpos producidos por los linfocitos B, logrando una reducción dramática de los niveles de virus.

En el momento inicial de la infección existen muchas partículas libres en plasma. Pero en un período de dos a tres meses se van generando una serie de respuestas por parte del sistema inmune del hospedero, produciéndose de manera espontánea una drástica caída de la carga viral, sin que medie un tratamiento antiviral. Este nivel de carga viral

(*setpoint*) varia de individuo a individuo y es predictivo de la evolución clínica a largo plazo. Los niveles de carga viral permanecen bajos (dependiendo del sistema inmune de cada individuo) durante un largo periodo de tiempo que puede llegar a 10 años o más. En determinado momento, la carga viral plasmática comienza a aumentar nuevamente coincidiendo con la etapa clínica de SIDA.

A esta fase temprana le sigue el periodo de infección activa inaparente, no obstante esto no significa que no haya replicación viral. Si bien la carga viral cae y no existen síntomas o signos de progreso, la replicación viral continúa permanentemente. Durante este periodo la replicación viral no tiene lugar a nivel sanguíneo, la misma se da en los tejidos linfoides profundos: los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado a las mucosas (gastrointestinal, respiratoria, etc.).

Periodo de enfermedad clínica: existen variaciones en este periodo de la infección, distintos factores influyen en la progresión hacia la enfermedad: edad, diferencias genéticas entre los individuos, la virulencia de las diferentes cepas y la coinfección con otros microorganismos. La existencia de mutaciones en los Corredores de quimiocinas puede influenciar el curso evolutivo hacia la enfermedad. Por ejemplo, una mutación específica en una de las dos copias del gen del corredor CCR5 tiene como resultado un curso más lento hacia la enfermedad.²¹

Varios estudios demuestran que los individuos con alta carga viral circulante (*setpoint*) desarrollan más rápidamente los síntomas de SIDA y mueren.

Las drogas utilizadas para prevenir o tratar las infecciones asociadas al SIDA han permitido prolongar y mejorar la calidad de vida. Las combinaciones de drogas que incluyen inhibidor de la integrasa (proteasa) con inhibidores de la transcriptasa reversa,

reducen la carga viral a niveles muy bajos y retrasan la progresión de la enfermedad por periodos muy prolongados

RELACION CD4 CON LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS

La molécula CD4 sirve como receptor del VIH, es por ello que el virus no solo infecta a los linfocitos T CD4 +, sino a otras células que también expresan este receptor como monocitos de sangre periférica, precursores de células T de la médula ósea y el timo, y macrófagos tisulares entre ellos están las células dendríticas foliculares de los ganglios linfáticos, las células de Langerhans de la piel y las células microgliales en el cerebro

Este virus reduce la capacidad funcional global (disminución de función y de número) de los linfocitos T periféricos y de las células presentadoras de antígeno, e inhibe la producción y maduración de los precursores de la médula ósea. Por tanto, la patogenicidad del VIH se debe a su afinidad por las células CD4+ que lleva a una disminución de las respuestas inmunes normales del hospedero, luego a la destrucción de la respuesta inmune y finalmente, a la muerte por infecciones oportunistas^{22 23}

Se considera afectados de SIDA a los pacientes infectados por el VIH que presentan algunas de las infecciones o enfermedades diagnósticas del estadio de SIDA, entre ellas la tuberculosis y/o candidiasis esofágica, o la presencia de un conteo de linfocitos CD4+ inferior a 200/ μ L

Cuando el paciente alcanza el estadio clínico de SIDA, aparecen infecciones oportunistas características y neoplasias asociadas a dicha patología

El CDC, en el año 1993, establece una clasificación, que agrupa a los pacientes según datos clínicos, categoría clínica, y el número de linfocitos CD4, categoría inmunológica.

En el 2014 se actualiza esta clasificación para incorporar el estadio 0, el cual brinda la oportunidad de clasificar a aquellos recién infectados. Para este estadio se requiere de una secuencia de pruebas discordantes en la cual se ha obtenido un resultado indeterminado o negativo en un periodo de 180 días anteriores a un resultado positivo.

Si el criterio para el estadio 0 no se cumple entonces se procede a clasificar en los estadios 1, 2, 3 o desconocido dependiendo de los niveles de CD4 (Tabla N°1) o si se ha diagnosticado alguna infección oportunista (Tabla N° 2).

Las categorías clínicas se han modificado de letras (A, B, C) a leve, moderada y la categoría 3, respectivamente, en donde se encuentran las infecciones oportunistas definitorias anteriormente descritas como SIDA.

Tabla N° 1. Categorías de la infección por VIH según CD4 en adolescentes y adultos.

Categoría	Células/ mm ³	%
1	≥500	≥26
2	200-499	14-25
3	< 200	<14

* La categoría se basa principalmente en el conteo de linfocitos CD4, el porcentaje es solamente considerado cuando existe una ausencia del conteo de CD4. Existen tres situaciones en las cuales el estadio no se basa en esta tabla: 1) Si el criterio para estadio 0 se cumple, el estadio 0 es independiente de otros criterios para otras categorías (resultados de CD4 e infecciones oportunistas definitorias); 2) Si el criterio para el estadio 0 no se cumple y el estadio 3 ha sido diagnosticado, entonces el estadio es 3 independiente del resultado del CD4; o 3) Si el estadio 0 no se cumple y la información requerida para los criterios dispuestos previamente se encuentran ausentes, entonces se clasifica como desconocido.

Fuente:

Normas para el manejo terapéutico de las personas con VIH en la República de Panamá, 2016.

Tabla N° 2. Síntomas asociados al VIH

Síntomas Leves (anteriormente categoría A)	Se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente.
Síntomas Moderados (anteriormente categoría B)	<p>Se aplica a los pacientes que presentan o han presentado enfermedades relacionadas con VIH (no pertenecientes a la categoría 3) o cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH. Por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes constitucionales como fiebre (38.7 C) o diarrea de más de un mes de duración. • Candidiasis orofaríngea o vaginal recurrente. • Trombocitopenia idiopática • Enfermedad pélvica inflamatoria • Leucoplasia vellosa oral • Herpes zoster (2 o más episodios o más de 1 dermatoma). • Listeriosis. • Neuropatía periférica • Angiomatosis bacilar • Displasia cervical (moderado a severo)/ carcinoma cervical in situ.
Estadio 3: Infecciones oportunistas definitivas (anteriormente categoría C).	<p>Cuando el paciente tiene una infección por el VIH bien demostrada, y no existen otras causas de inmunodeficiencia que pueda explicarla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica. • Criptococosis extrapulmonar. • Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea de más de un mes de duración. • Infección por citomegalovirus (localización distinta a hgado, bazo o ganglios linfáticos). • Coccidiomicosis diseminada o extrapulmonar (en una localización diferente o además de la pulmonar o los ganglios linfáticos cervicales o hiliares). • Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión) • Encefalopatía por VIH. • Herpes simple que causa úlcera o úlceras crónicas de más de un mes de evolución, bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración. • Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar • Sarcoma de Kaposi. • Linfoma de células pequeñas no segmentadas (Burkitt) o inmunoblástico. • Linfoma cerebral primario. • Infección por Mycobacterium tuberculosis, pulmonar o extrapulmonar. • Infección por complejo Mycobacterium avium o Mycobacterium kansasii diseminada o extrapulmonar. • Infección por otras micobacterias, extrapulmonar o diseminada. • Neumonía por Pneumocystis jirovecii. • Neumonía recurrente 8 más de 2 episodios / año). • Leucoencefalopatía multifocal progresiva. • Septicemia recurrente por Salmonella sp. Diferente a Salmonella typhi. • Toxoplasmosis cerebral • Síndrome de desgaste atribuible a VIH. • Carcinoma de cérvix invasivo

Fuente:

Normas para el manejo terapéutico de las personas con VIH en la República de Panamá, 2016.

INFECCIONES OPORTUNISTAS

Las infecciones oportunistas (IO) son enfermedades que rara vez afectan a individuos saludables, pero que causan infecciones en individuos cuyos sistemas inmunológicos están comprometidos incluso por VIH. Los organismos que causan las IO con frecuencia están presentes en el cuerpo pero generalmente son mantenidos bajo control por un sistema inmunológico saludable. El VIH debilita gradualmente el sistema inmunológico de una persona y favorece el desarrollo de una o más infecciones oportunistas, lo que indica el avance del SIDA. Estas enfermedades son generalmente la causa final de muerte de la infección por VIH.

Estudios publicados en los últimos años han relacionado la aparición de infecciones oportunistas con la cifra de linfocitos T CD4+^{24 25}. Así, la tuberculosis extrapulmonar suele aparecer cuando los linfocitos T CD4 + descienden por debajo de 350/μl, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la criptosporidiosis ocurren por debajo de 200/μl, la toxoplasmosis cerebral suele ocurrir con cifras inferiores a 150/μl, la infección diseminada por micobacterias atípicas y la criptococosis por debajo de 100/μl y la enfermedad por citomegalovirus por debajo de 50/μl^{26 27}.

Entre 1999 y 2006, un tercio de los pacientes de estudio fueron hospitalizados y la tasa de ingresos hospitalarios no varió con el tiempo. El mantener un recuento de CD4 superior a 350 células/μl se correlacionó con una reducción significativa en el riesgo de un ingreso hospitalario²⁸.

Se dispone de menos información sobre las tendencias respecto a la hospitalización en la era del tratamiento anti-VIH moderno. No obstante, algunos indicios sugieren que las tasas se han estabilizado, o incluso han aumentado, posiblemente como resultado del envejecimiento, las coinfecciones y los efectos secundarios del tratamiento ²⁹.

La comprensión de las tendencias presentes en la hospitalización de los pacientes con VIH puede ser útil en el diseño de intervenciones para mejorar aún más la atención a esta población y servir para la planificación de servicios de salud ³⁰.

Un equipo de investigadores del Estudio de la Historia Natural del VIH del ejército de EE UU realizó el seguimiento de las tendencias y los factores de riesgo de hospitalización de 2.429 pacientes entre 1999 y 2007 ³¹.

Las enfermedades gastrointestinales fueron la causa más habitual de ingreso hospitalario [24 por cada 1.000 personas-años], seguidas por las infecciones bacterianas (18 por cada 1.000 personas-años), las enfermedades respiratorias (16 por cada 1.000 personas-años) y las enfermedades cardiovasculares (12 por cada 1.000 personas-años) ³².

En el caso de los cánceres, se registró un aumento del 50% en las tasas de hospitalización, que tuvo una significancia estadística marginal. La tasa de hospitalizaciones por enfermedades cardiovasculares aumentó en un 24%, pero los ingresos por enfermedades neurológicas se redujeron en un 25% ³³.

Cada aumento de 50 células/ μ l en el recuento mínimo histórico de CD4 [recuento nadir] estuvo relacionado con una disminución del 8% en el riesgo de hospitalización. Los pacientes con un recuento de linfocitos CD4 por encima de 350 células/ μ l también presentaron un riesgo significativamente menor de ingreso hospitalario.

Se comprobó que tener un recuento de linfocitos CD4 superior a 350 células/ μ l redujo el riesgo de hospitalización³².

Las Infecciones oportunistas más destacadas son las siguientes:

Meningitis criptocócica. Ésta es causada por *Cryptococcus neoformans*, un hongo comúnmente hallado en el suelo contaminado con excremento de aves. Las personas se infectan con *Cryptococcus* al inhalar polvo contaminado con el hongo. Aunque la mayor parte de las personas han estado expuesta a este hongo, éste normalmente no causa la enfermedad en individuos saludables. En las personas con VIH, la infección a menudo causa meningitis. Los síntomas pueden incluir fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, rigidez nuchal, confusión, alteraciones de la visión y coma. La meningitis *criptocócica* no se transmite de una persona a otra. Se dispone de profilaxis primaria (tratamiento para prevenir la enfermedad) y de profilaxis secundaria (tratamiento para prevenir la recurrencia de la enfermedad). La enfermedad puede tratarse con medicamentos antimicóticos. Sin tratamiento, la muerte podría sobrevenir rápidamente.

Toxoplasmosis. También llamada Toxo, es una infección causada por *Toxoplasma gondii*, un parásito que se encuentra en el excremento de los gatos, la carne cruda, los vegetales crudos y en el suelo. La infección puede derivar del consumo de alimentos contaminados o del contacto con el excremento de un gato. La toxoplasmosis puede infectar muchas partes del cuerpo, pero por lo general en sujetos inmunosuprimidos causa encefalitis. No es transmsible persona a persona y no produce infección en

individuos con un sistema inmunológico competente. Los síntomas incluyen fiebre, confusión, cefalea, trastornos de la personalidad, temblores y convulsiones, y puede llevar al coma y a la muerte.

Están disponibles la profilaxis primaria y la profilaxis secundaria. La toxoplasmosis puede tratarse con una combinación de fármacos anti-toxoplasma.

Infección por Citomegalovirus También llamado CMV, es causada por un virus de la familia *Herpesviridae* que normalmente causa una enfermedad llamada retinitis. La retinitis es el tipo más común de infección por CMV entre las personas con VIH. El CMV puede transmitirse de una persona a otra a través de la saliva, el semen, las secreciones vaginales, la orina, la leche materna y las transfusiones con sangre infectada. Aunque cualquiera puede infectarse con CMV, la enfermedad solo ocurre en personas con inmunosupresión. Los síntomas incluyen puntos ciegos y visión borrosa, distorsionada o disminuida, que incluso puede avanzar hasta causar ceguera total.

En ciertos casos, puede ser recomendable la profilaxis primaria. Las formas de tratamiento para la retinitis incluyen medicamentos intravenosos, píldoras e inyecciones intraoculares. También se dispone de profilaxis secundaria. Si no se trata, la enfermedad causa ceguera.

Cándidiasis Es una infección producida por levaduras del hongo llamado *Candida albicans* y es la enfermedad micótica más común entre las personas con VIH. A menudo afecta la boca, la garganta, los pulmones y la vagina. El hongo que causa la candidiasis está naturalmente presente en el cuerpo humano y es responsable de la mayoría de los

casos de la enfermedad, pero raramente se ha informado la transmisión de una persona a otra. Aunque cualquier persona puede desarrollar la enfermedad, ésta es más común entre los infectados con VIH. La infección en la boca se denomina *afta* y puede causar dolor al tragar, náuseas o pérdida del apetito. Los síntomas de la infección en la garganta incluyen odinofagia y dificultad al tragar. No se recomienda el uso de profilaxis primaria, y la secundaria se recomienda solo en algunos casos. Existe una variedad de tratamientos antimicóticos disponibles para controlar la infección.

Infección por Herpes Simple. Ésta es una enfermedad causada por el virus *Herpes simplex*. Existen dos tipos del virus del herpes simple (VHS): El VHS1, que causa herpes labial o ampollas alrededor de la boca y ojos y el VHS2, que causa herpes genital o anal. Sin embargo, dependiendo de las prácticas sexuales, últimamente encontramos VHS2 en la región oral y VHS1 en el área genital. Estos virus se transmiten de una persona a otra por contacto con un área infectada, como la boca y los genitales. Los síntomas aparecen en erupciones eritematosas, las cuales pueden asociarse a picazón, hormigueo, dolor y luego la aparición de ampollas o llagas dolorosas. El VHS puede afectar a cualquiera pero las erupciones son más frecuentes y más serias en personas con VIH. Aunque no existe prevención o cura para el VHS, existen tratamientos que disminuyen la duración y la severidad de las erupciones.

Herpes Zoster. Es causado por el virus responsable de la varicela, el herpes virus varicela-zoster. Aunque también puede afectar a individuos VIH negativos, es más común entre la gente con VIH debido a su sistema inmunológico deprimido. Suele dar

como resultado erupciones y ampollas dolorosas en el torax, dorso y cara. La erupción es típicamente unilateral y dura unas semanas.

Tratamiento: va dirigido a prevenir la diseminación de la infección (sobre todo en pacientes inmunodeprimidos y mayores de 50 años), disminuir el dolor agudo, evitar la aparición de neuralgia postherpética y la sobreinfección bacteriana. La mayor eficacia de los fármacos antivirales se consigue cuando se administran en las primeras 72 horas tras la aparición de las lesiones cutáneas.

- Aciclovir 800 mg VO cinco veces al día durante 7 a 10 días o
- Vanciclovir 1 gr VO dos o tres veces al día durante 7 a 10 días o
- Famciclovir 250-200 mg VO tres veces al día durante 7 a 10 días
- Si existe diseminación con afectación oftálmica o visceral: Aciclovir 30 mg/kg/día IV durante 7-14 días (2)

Criptosporidiosis También llamada Cripto, es una infección intestinal que se esparce fácilmente a través del contacto con el agua, las heces o los alimentos que han sido contaminados con un parásito común, denominado *Cryptosporidium*. Los síntomas incluyen diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de peso y calambres estomacales. La infección normalmente dura una o dos semanas en individuos VIH negativos, pero puede durar mucho más y presentar peligro de vida en personas con VIH. Aunque no hay medicamentos para prevenir o tratar la criptosporidiosis, existe una variedad de tratamientos para controlar la diarrea causada por la infección.

Infeccion por el virus del Papilloma Humano Tambien llamado HPV, por su siglas en ingles) es una infeccion genital frecuente causada por un grupo de virus llamados papillomavirus El HPV se transmite facilmente de una persona a otra a traves del contacto directo con las areas infectadas, por ejemplo, durante la actividad sexual Puede causar verrugas genitales, que se ven como abultamientos en el pene, la vagina y el ano Ciertos genotipos de HPV tambien son causantes de cancer cervical, anal y orofaríngeo El virus puede transmitirse de una persona a otra aun cuando la persona no presente sintomas Cualquiera puede infectarse con HPV, pero la infeccion es normalmente breve en personas saludables Entre los individuos con VIH, la infeccion por HPV es mas seria, puede repetirse frecuentemente y durar periodos prolongados Estas infecciones persistentes estan asociadas a riesgos mayores de desarrollar cancer En junio de 2006, la primera vacuna contra el HPV, Gardasil, fue producida por Merck, aprobada por la Administracion de Drogas y Alimentos (FDA) para su uso en mujeres de entre 9 y 26 años de edad La vacuna tiene casi 100% de efectividad contra cuatro genotipos de HPV (Genotipos 6, 11 16 y 18)

Histoplasmosis Esta es una micosis sistémica, causada por el hongo dimorfo *Histoplasma capsulatum* que se encuentra en suelos contaminados con excrementos de aves y otros tipos de materia organica Las personas se infectan al inhalar polvo contaminado con el hongo Cualquiera puede infectarse con el hongo aunque las personas con VIH son mas propensas a desarrollar la enfermedad Los sintomas incluyen fiebre perdida de peso, fatiga, disnea y linfadenopatias La histoplasmosis normalmente afecta los pulmones, pero entre las personas con un sistema inmunologico deprimido, la

enfermedad puede diseminarse al resto del cuerpo. Esta es una complicación seria que puede ser mortal si no es tratada. La histoplasmosis no se transmite a través del contacto entre personas. En la actualidad no se recomienda la profilaxis primaria. Hay medicamentos antimicóticos disponibles para el tratamiento de la histoplasmosis y se dispone de profilaxis secundaria para evitar la recurrencia de la enfermedad.

El complejo *Mycobacterium Avium*. También denominado MAC, por sus siglas en inglés, es una enfermedad provocada por *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*. Estos dos tipos similares de bacterias se encuentran comúnmente en el agua, el suelo, el polvo y los alimentos. Cualquiera puede contraer la bacteria, pero las personas infectadas con VIH corren un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Los síntomas de la enfermedad incluyen fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y debilidad. La infección puede afectar una parte del cuerpo o diseminarse. Se dispone de una variedad de drogas para el tratamiento y la prevención de MAC.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), por sus siglas en inglés, conocido antes como neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), es causada por un hongo y generalmente se presenta como una infección en los pulmones. Se cree que el hongo se encuentra en el aire. Aunque puede estar presente en los pulmones de cualquier individuo, provoca una enfermedad grave solo cuando el sistema inmunológico del individuo infectado está deprimido. Los síntomas incluyen tos seca, opresión torácica, fiebre y disnea de pequeños esfuerzos.

Aunque la PJP es totalmente evitable y tratable, esta es una enfermedad grave que puede resultar mortal si no se la trata. Se dispone de una variedad de drogas para la profilaxis primaria y secundaria, así como para el tratamiento de la PJP.

Tuberculosis. También denominada TBC, es una infección bacteriana común entre los individuos con VIH, es causada por *Mycobacterium tuberculosis* o también conocido como **bacilo de Koch**. Una persona se puede infectar con TBC cuando otra persona con TBC activa tose, estornuda o habla. Aunque la TBC también afecta a individuos VIH-negativos, las personas con VIH corren mayor riesgo de infección. Aunque no todas las personas infectadas se enferman, la infección por TBC acelera el avance del VIH y es la causa principal de muerte entre quienes padecen VIH en todo el mundo y la principal IO en Panamá.. Los síntomas incluyen fiebre, tos, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga, linfadenopatía y hemoptisis. Se dispone de profilaxis primaria, pero no se considera necesaria la profilaxis secundaria. Se utilizan una variedad de antibióticos en el tratamiento de la TBC. Dependiendo de la gravedad de la infección, el tratamiento puede durar varios meses e incluso años ³⁴.

Función de la Prueba de Laboratorio para medir la cantidad de linfocitos CD4+ en los pacientes con VIH:

La medición de la cantidad de células CD4+ en sangre constituye, hoy día, el principal marcador utilizado para conocer el estado inmunológico de una persona con VIH , el

riesgo de desarrollar una enfermedad oportunista y el momento en el que el paciente debería iniciar el tratamiento.

El receptor CD4 es una glicoproteína que se encuentra en la superficie de las células inmunes tales como células T ayudadoras, monocitos, macrófagos, y células dendríticas. Fue descubierto a finales de 1970 y fue conocido originalmente como leu-3 y T4 CD4 antes de ser nombrado en 1984. En los seres humanos, la proteína CD4 es codificada por el gen CD4. Se llaman células ayudadoras porque uno de sus principales funciones es la de enviar señales a otros tipos de células inmunes, incluyendo células asesinas CD8. Las células CD4 envían la señal de activación a las células CD8 para que destruyan y a las células infectadas por el virus. Si las células CD4 se agotan, por ejemplo, en la infección por VIH sin tratamiento o después de la inmunosupresión antes de un trasplante, el organismo queda vulnerable a una amplia gama de infecciones que de otra manera hubiera sido capaz de eliminar.

La infección por VIH conduce a una reducción progresiva en el número de células T que expresan el receptor CD4. Los valores sanguíneos normales se expresan como el número de células/ μ L de sangre. Los valores normales de células CD4 están entre 500-1200 células/ μ L. El recuento de CD4 mide el número de células T que expresan CD4 - Los recuentos de CD4 no son una prueba directa de infección por VIH solo ayudan a evaluar el estado del sistema inmune de un paciente. Los paciente a menudo se someten a tratamientos cuando los recuentos de CD4 llegan a un nivel de 350 células/ μ L. Actualmente, se le da tratamiento al paciente, independientemente de los niveles de CD4

que presente. Los profesionales médicos también se refieren a las pruebas de CD4 para determinar la eficacia del tratamiento.

Las regiones de Latinoamérica y el Caribe han marcado ambiciosas metas para ampliar los servicios de pruebas y tratamiento del VIH para 2020, y de esta forma reducir el número de nuevas infecciones por el VIH, el diagnóstico tardío y las muertes relacionadas con el sida, así como mejorar la calidad de vida de las personas que viven con el VIH.

Estas metas incluyen aumentar al 90% la proporción de personas que viven con el VIH y conocen su diagnóstico, aumentar al 90% la proporción de personas que conocen su diagnóstico y reciben tratamiento antirretrovirico, y aumentar al 90% la proporción de personas en tratamiento contra el VIH que poseen un nivel de carga viral indetectable.

Panamá ha avanzado en dicha respuesta y el Ministerio de Salud ha fortalecido las clínicas de atención a la población en mayor riesgo. En junio del 2015, se realizó la primera campaña nacional de la prueba de VIH, que alcanzó a 15,152 personas, quienes se hicieron la prueba de manera voluntaria.

CAPÍTULO III

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS

General

- Determinar la relacion entre el conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparicion de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos que son atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Especificos

- Identificar las Infecciones Oportunistas mas frecuentes en pacientes VIH positivos atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero de 2013 a diciembre de 2014
- Documentar los valores de linfocitos CD4+ en pacientes VIH positivos atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, que presenten alguna Infeccion oportunista de enero de 2013 a diciembre de 2014
- Determinar la asociacion entre las Infecciones oportunistas y conteo de CD4+

CAPÍTULO IV

DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio Analítico de tipo Caso-Control

Para este estudio los casos y controles se definen de la siguiente manera

Los casos son los registros de los pacientes VIH positivos que reposan en el Departamento de Genómica y Proteómica del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, que presenten una o más Infecciones Oportunistas en los años 2013 y 2014 (Periodo con el que se cuenta con la información completa de cada paciente en la base de datos hasta este momento)

Los controles son los registros de los pacientes VIH positivos que reposan en el Departamento de Genómica y Proteómica del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, que no registren Infecciones Oportunistas en los años 2013 y 2014

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES (Tabla N° 3)

VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	VALOR
INFECCION OPORTUNISTAS	Las infecciones oportunistas son enfermedades que rara vez afectan a individuos saludables pero que causan infecciones en individuos cuyos sistemas inmunológicos están comprometidos incluso por VIH	NOMINAL	CANDIDIASIS CRIOCOCCOSIS CRIOPORIDIASIS HERPES VIRUS (ULCERAS) HERPES ZOSTER HISTOPLASMOISIS NEUMONIA BACTERIANA NEUMONIA POR <i>PNEUMOCYSTIS</i> SARCOMA DE KAPOSI SINDROME DE DESGASTE TOXOPLASMOISIS TUBERCULOSIS
CONTEO DE LINFOCITOS CD4	Primer examen de células CD4+	RANGO	< 200 200 – 500 >500

AREA DE ESTUDIO

Este estudio se realizara en la Sección de Genómica y Proteómica del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud

El Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud (ICGES) es una institución de salud pública establecida en Panamá dedicada principalmente a la investigación de la salud y prevención de enfermedades

Fue creado en 1921 por el presidente de Panamá Belisario Porras, como tributo al doctor William C Gorgas, quien había erradicado la fiebre amarilla durante la construcción del

Canal de Panama En 1928 se inauguraron sus instalaciones en la ciudad de Panama El instituto fue administrado por los Estados Unidos hasta 1990 con el nombre de Laboratorio Conmemorativo Gorgas

Se realizaron investigaciones de control y prevencion en enfermedades parasitarias como la malaria la toxoplasmosis, la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, así como enfermedades producidas por arbovirus, retrovirus, robovirus, papilomavirus, virus respiratorios, etc Hacia 1990, fue traspasado al gobierno panameño y paso a ser una unidad ejecutora del Ministerio de Salud En 1994 fue cambiado su nombre a Centro Conmemorativo Gorgas de Informacion e Investigacion y hacia 1997 a su nombre actual mediante el Resuelto Ministerial N° 5101 del 9 de septiembre de 1997 Con los Resueltos Ministeriales 276 del julio 9 de 1998 y 201 del 6 de agosto de 1999, se crea su estructura organizativa sus politicas y normas y el anexo del Laboratorio Central de Referencia en Salud Publica (LCRSP) Por medio de la Ley 78 del 17 de diciembre de 2003, Que reestructura y organiza el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, como una entidad publica y de interes social, con personeria juridica autonomia financiera y tecnica en su regimen interno, en el manejo de su patrimonio y en el ejercicio de sus funciones, sujeta a la orientacion y politica general del Organo Ejecutivo por conducto del Ministerio de Salud y a la fiscalizacion de la Contraloria General de la Republica

UNIVERSO

Todos los registros de los pacientes vih positivos que reposen en la base de datos del Departamento de Genomica y Proteomica del ICGES que tienen resultado de la prueba CD4+ por primera vez en el periodo de enero de 2013 a diciembre del 2014

MUESTRA

Es una muestra constituida por los registros de los pacientes que reposan en la base de datos del Departamento de Genomica y Proteomica del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud para la realizacion de su primer examen de conteo de CD4+ Para el año 2013 se cuentan con 562 pacientes y para el 2014 con 424 pacientes, haciendo un total de 986 pacientes en este estudio. No fue necesario calcular la muestra para este estudio, porque se utilizo el total del universo

CRITERIOS DE INCLUSION

Paciente que tenga diagnostico de VIH positivo Resultado de Linfocito CD4+ por primera vez (CD4+ por Primera vez se refiere a una Prueba basal de conteo de CD4+) en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2014)

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con diagnostico de VIH negativo No tenga resultado de Linfocito CD4+ por primera vez (CD4+ por Primera vez se refiere a una Prueba basal de conteo de CD4+) en el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2014)

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Se seleccionaron los registros de la base de datos que cumplan con los criterios de inclusion y exclusion

Se procedio a recolectar los datos de cada paciente, a traves del formulario de captura (Ver Anexo)

Los datos fueron enumerados de forma secuencial, para control del investigador, y no tuvo ninguna relacion con datos que identifiquen al paciente

Descripcion del instrumento

Para la recoleccion de la informacion se utilizara el formulario de solicitud de Proviral y Monitoreo de VIH/SIDA (Codigo GP009) Ver Anexo I

TRATAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Se utilizara la estadistica descriptiva e inferencial

En la estadistica descriptiva, se utilizaran frecuencias absolutas y relativas En la estadistica inferencial, se utilizaran pruebas de significancia estadistica (Chi cuadrado)

Esta informacion se presentara en tablas y graficas

En el analisis se siguen los siguientes pasos

- 1 Tabular la informacion obtenida en una tabla de contingencia o tabla de 2 x 2
- 2 Establecer la fuerza de asociacion entre variables mediante la aplicacion de la razon de disparidades (RD) o de productos cruzados (RPC) dos variables (FR y E)
- 3 Para determinar la significancia estadistica se realiza el calculo estadistico chi al cuadrado

Se utilizo el sistema informatico Epi-Info version 3.5.4 (2012)

Aspectos éticos en la investigación

El estudio fue realizado mediante la revisión de la base de datos que contiene toda la información de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, de esta manera no hubo contacto directo con los pacientes, ni acceso al nombre ni cédula de los mismos, por lo tanto no fue necesario un consentimiento informado.

También nos comprometemos a respetar la confidencialidad de los datos obtenidos y de cualquier otro método de recolección de datos, y a no divulgar ninguna información que permita identificar a los sujetos en estudio.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

TABLA N° 4

Relación del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014.

Distribución Según Sexo

SEXO	AÑO			
	2013	%	2014	%
FEMENINO	138	25	95	22
MASCULINO	424	75	329	78
TOTAL	562	100	424	100

Fuente: Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES.
Panamá 2016.

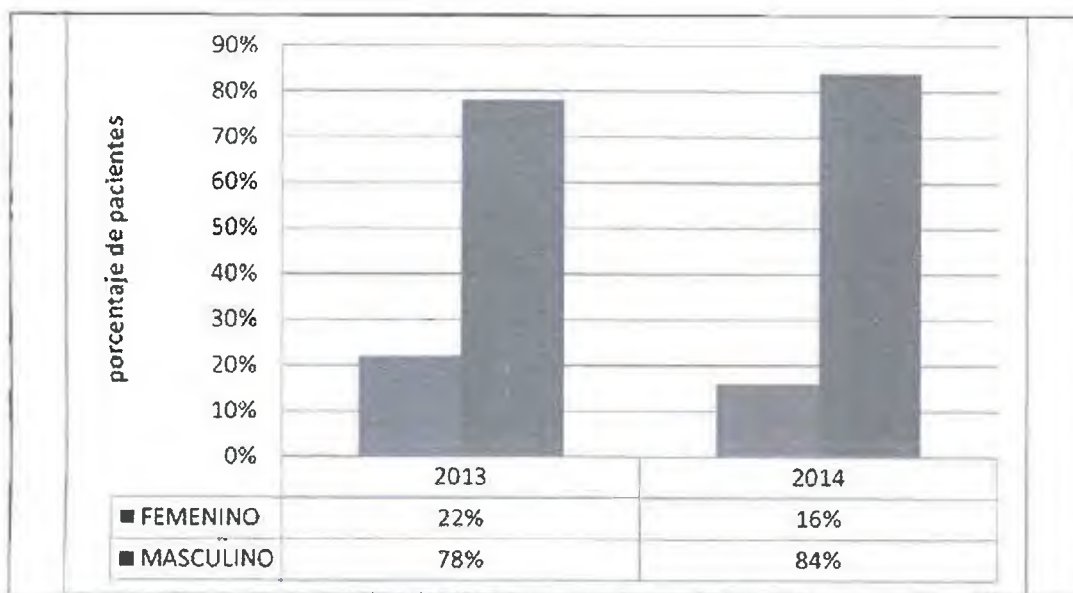
En nuestro estudio contamos con un total de 986 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Para el año 2013 fueron 562 y para el año 2014 fueron 424 los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

En el 2013, de estos 562 pacientes (75 % fueron hombres y 25 % mujeres) y en el año 2014 el 78 % fueron hombres y 22% mujeres. En ambos años los hombres presentaron mayor porcentaje de infecciones oportunistas que las mujeres.

GRAFICA N° 1

Relación del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014.

Distribución Según Sexo



Fuente: Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES. Panamá 2016.

En ambos años (2013 y 2014) se observa que los hombres presentan mayor porcentaje de Infecciones Oportunistas que las mujeres. Un promedio de 81 % los hombres y 19 % las mujeres en estos 2 años; esto es un valor estadísticamente significativo con un valor $p=0.000$. Las Infecciones Oportunistas, que se presentaron en el 2013, alcanzaron un total de 169 y 112 en el 2014.

TABLA N 5

Relación del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Distribución por Edad de los pacientes que contaban con Infecciones Oportunistas en el 2013

GRUPO DE EDAD	CANTIDAD DE PACIENTES	%	p
<20	8	5	0.091
21-30	43	25	0.2826
31-40	59	35	
41-50	35	21	0.1547
51-60	22	13	0.0559
>60	2	1	0.3218
TOTAL	169	100	

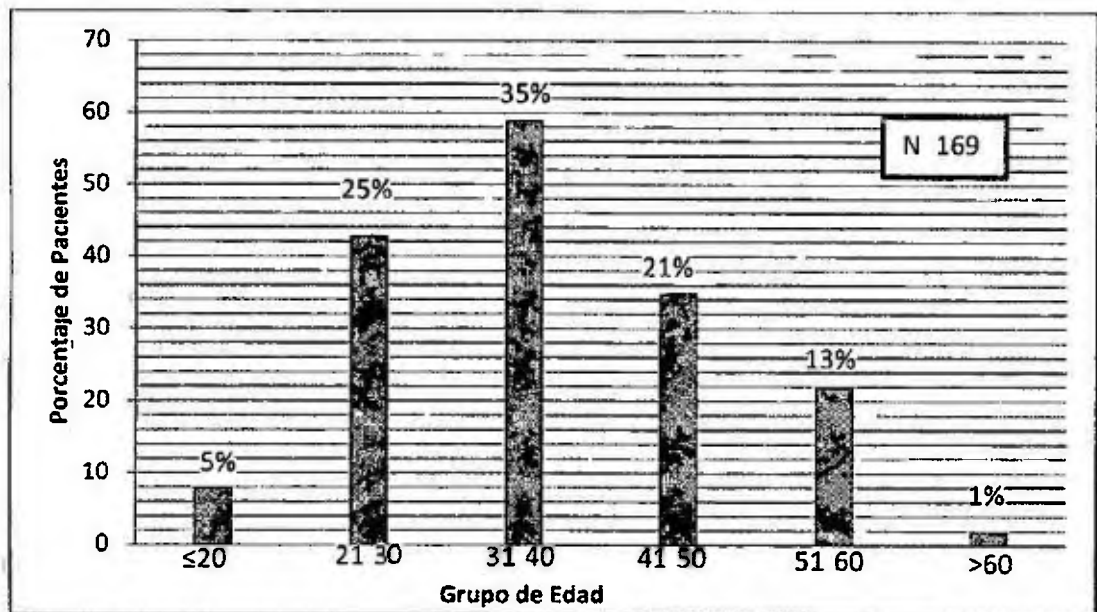
Fuente Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES Panamá 2016

En el 2013, el promedio de edad de los pacientes fue de 36 años, con un rango de edad de 31-40 años. Los hombres predominan en todos los grupos de edad. El 35 % de los pacientes se encuentran en el rango de 31-40 años, siendo el 81 % hombres.

GRAFICA N° 2

Relacion del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparicion de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Distribucion por Edad de los pacientes que contaban con Infecciones Oportunistas en el 2013



Fuente Base de datos del Departamento de Genomica y Proteomica del ICGES

Panama 2016

Los pacientes que contaban con Infecciones Oportunistas en el 2013, alcanzan un total de 169. De este total, el 35% se encuentra en un rango de edad de 31-40 años, seguido de un 25% de pacientes, que se encuentran en el rango de 21-30 años. Las diferencias entre cada rango de edad no son estadísticamente significativas.

TABLA N 6

Relacion del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparicion de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Distribucion por Edad de los pacientes que contaban con Infecciones Oportunistas en el 2014

GRUPO DE EDAD	CANTIDAD DE PACIENTES	%	p
≤20	9	8	0.1293
21-30	38	34	
31-40	33	29	0.6529
41-50	20	18	0.2047
51-60	11	10	0.1276
>60	1	1	0.0342
TOTAL	112	100	

Fuente: Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES

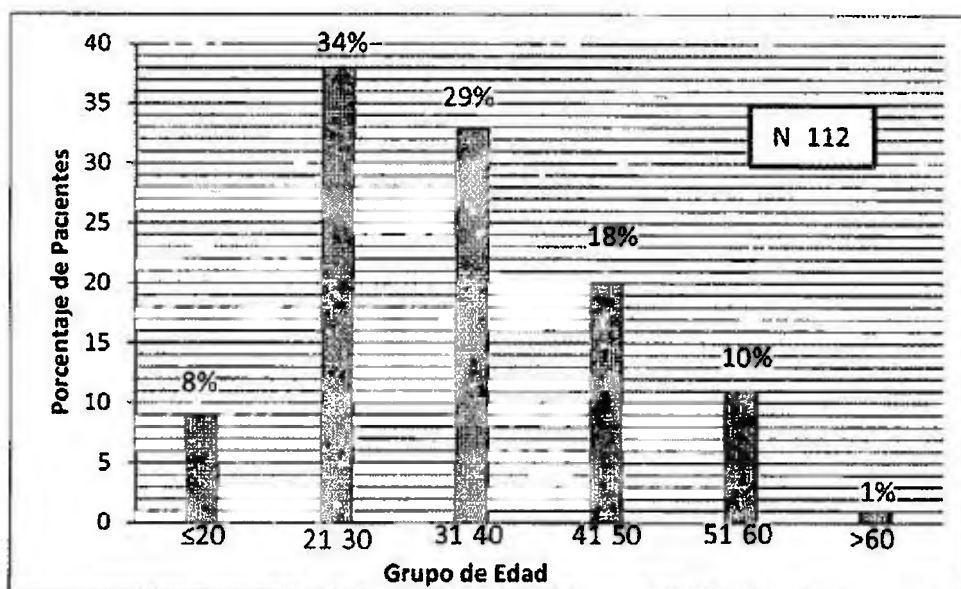
Panama 2016

En el 2014, el promedio de edad de los pacientes fue de 35 años, con un rango de edad de 31-40 años. Los hombres predominan en todos los grupos de edad. El 34 % de los pacientes se encuentran en el rango de 21-30 años, siendo el 84 % hombres.

GRAFICA N 3

Relacion del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparicion de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud de enero 2013 a diciembre 2014

Distribucion por Edad de los pacientes que contaban con Infecciones Oportunistas en el 2014



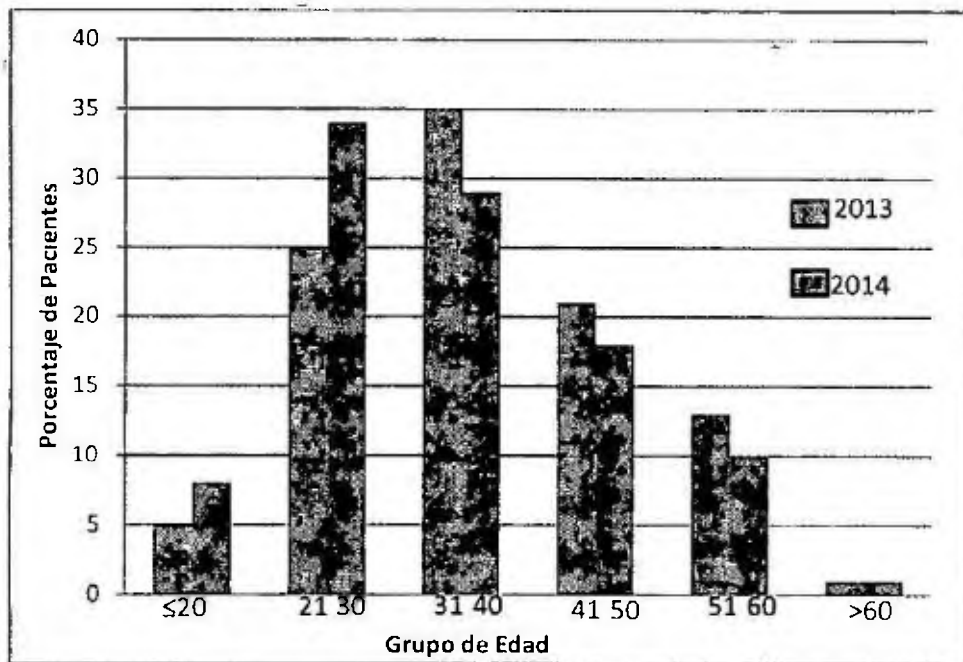
Fuente Base de datos del Departamento de Genomica y Proteomica del ICGES Panama 2016

Los pacientes que contaban con Infecciones Oportunistas en el 2014, alcanzan un total de 112. De este total, el 34% se encuentra en un rango de edad de 21-30 años, seguido de un 29% de pacientes que se encuentran en el rango de 31-40 años. Las diferencias entre cada rango de edad no son estadísticamente significativas.

GRAFICA N 4

Relacion del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparicion de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Distribucion por Edad de los pacientes que contaban con Infecciones Oportunistas en el 2013 y 2014



Fuente Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES Panama 2016

Comparando el año 2013 y 2014 podemos observar en la grafica N° 4 que la mayoría de los pacientes se encuentran en los rangos de edad entre 21-30 años y 31 – 40 años, seguido de los que cuentan con mas de 41 años y el menor porcentaje se encuentra con los menores de 20 años

TABLA N° 7

Relación del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014.

Infecciones Oportunistas Según CD4+ en el 2013

INFECCION OPORTUNISTA	NIVELES DE CD4+ (células / uL)			TOTAL
	< 200	200 – 500	> 500	
INFECCIONES OPORTUNISTAS				
CANDIDIASIS	28	3	0	31
CRIPTOCOCOSIS	3	0	0	3
CRIPTOSPORIDIASIS	0	1	0	1
HERPES VIRUS (ULCERAS)	0	0	0	0
HERPES ZOSTER	2	1	0	3
HISTOPLASMOSIS	13	0	0	13
NEUMONIA BACTERIANA	13	3	1	17
NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECCI	8	2	1	11
SARCOMA DE KAPOSI	3	0	0	3
SINDROME DE DESGASTE	6	1	1	8
TOXOPLASMOSIS	23	4	1	28
TUBERCULOSIS	66	14	1	81
TOTAL DE INFECCIONES OPORTUNISTAS SEGÚN CD4+	165	29	5	199

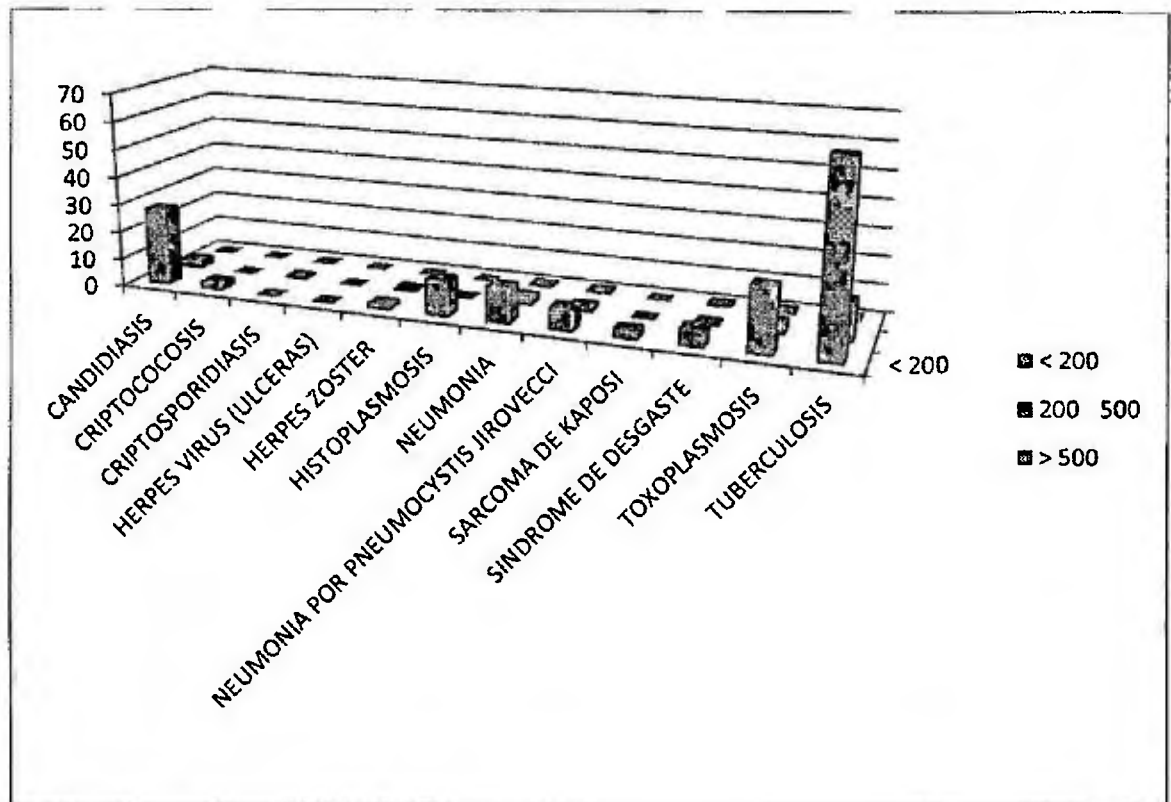
Fuente: Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES. Panamá 2016

Las infecciones Oportunistas que con mayor frecuencia se presentaron en el 2013 fueron: Tuberculosis (81/199 – 41%), Candidiasis (31/199 – 16%), Toxoplasmosis (28/199 – 14%), Neumonías Bacterianas (17/199 – 8%), Histoplasmosis (13/199 – 6 %), Neumonía por *Pneumocystis jirovecci* (11/199- 6%) y otras (18/199 – 9%).

Grafica N°5

Relacion del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparicion de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Numero de Infecciones Oportunistas Segun CD4+ en el 2013



Fuente Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES Panama 2016

La Infeccion Oportunista con mayor frecuencia en el 2013 fue la Tuberculosis con un 41%. Las Infecciones Oportunistas con menor frecuencia alcanzan un 9% y entre ellas se encuentran Síndrome de Desgaste (8/199), Sarcoma de Kaposi (3/199), Herpes Zoster (3/199), Criptococosis (3/199) y Criptosporidiasis (1/199). Entre los pacientes estudiados, el conteo de células CD4+ se distribuyó así: <200 células/uL 138 (82%), 200-500 células /uL 26 (15%) y >500 células /uL 5 (3%).

TABLA N° 8

Relación del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Infecciones Oportunistas Segun CD4+ en el 2014

INFECCION OPORTUNISTA	NIVELES DE CD4+ (celulas / uL)			TOTAL
	< 200	200 – 500	> 500	
INFECCIONES OPORTUNISTAS				
CANDIDIASIS	20	1	0	21
CRIPTOCOCOSIS	0	0	0	0
CRIPTOSPORIDIASIS	0	0	0	0
HERPES VIRUS (ULCERAS)	1	0	0	1
HERPES ZOSTER	2	0	0	2
HISTOPLASMOSIS	14	2	0	16
NEUMONIA BACTERIANA	8	0	0	8
NEUMONIA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECCI	8	0	0	8
SARCOMA DE KAPOSI	1	0	0	1
SINDROME DE DESGASTE	4	4	1	9
TOXOPLASMOSIS	17	3	0	20
TUBERCULOSIS	33	14	2	49
TOTAL DE INFECCIONES OPORTUNISTAS SEGUN CD4+	108	24	3	135

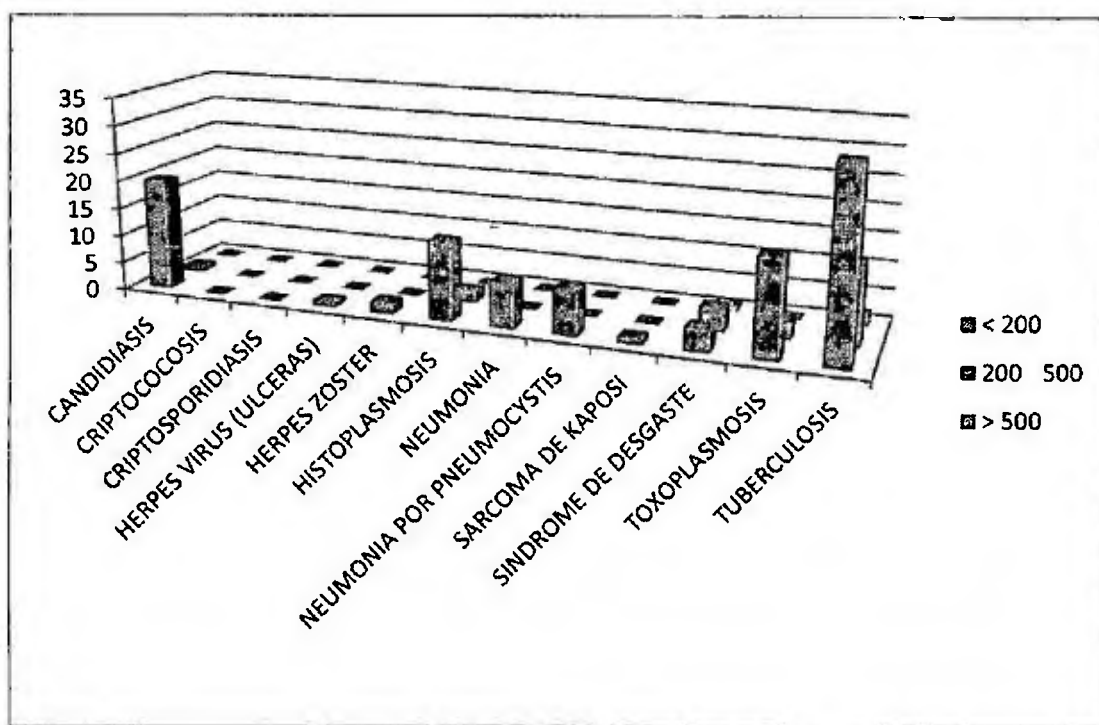
Fuente Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES Panama 2016

Las infecciones Oportunistas que con mayor frecuencia se presentaron en el 2014 fueron Tuberculosis (49/135 – 36%), Candidiasis (21/135 – 16%), Toxoplasmosis (20/135 – 15%), Histoplasmosis (16/135 – 12 %), Neumonía por *Pneumocystis jirovecci* (8/135- 6%) y otras (21/135 – 15%)

GRÁFICA N 6

Relacion del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Numero de Infecciones Oportunistas Segun CD4+ en el 2014



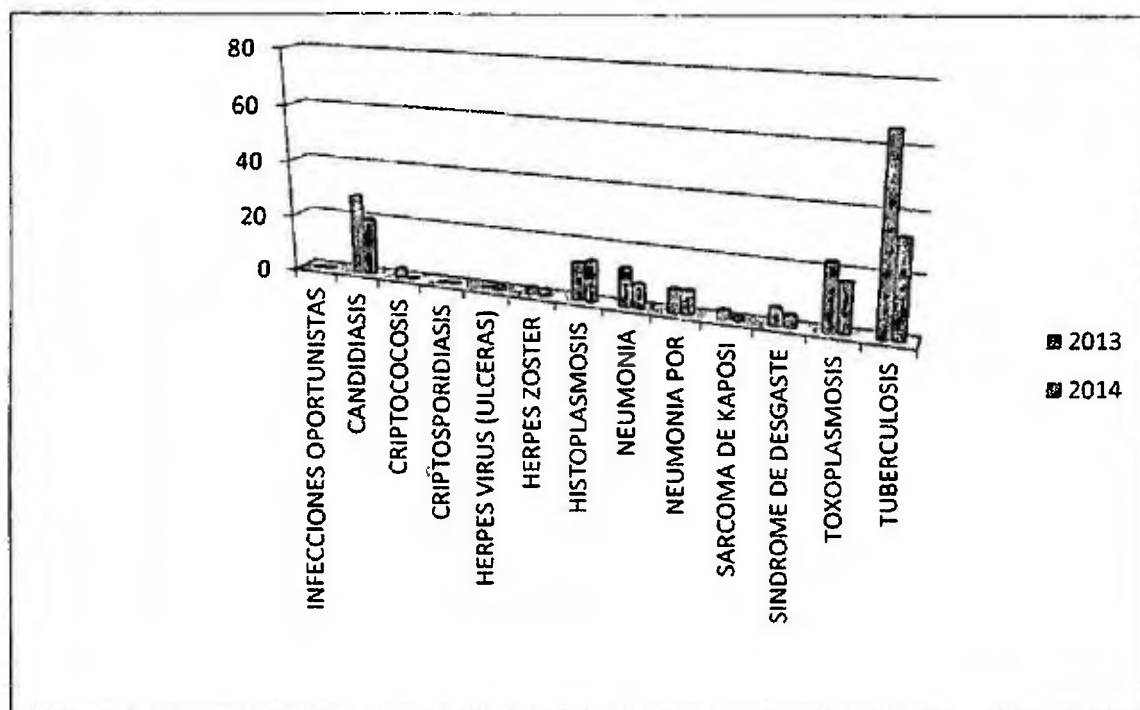
Fuente Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES Panamá 2016

La Infección Oportunista con mayor frecuencia en el 2014 al igual que en el 2013, fue la Tuberculosis con un 36%. Las Infecciones Oportunistas con menor frecuencia alcanzan un 15% y entre ellas se encuentran Síndrome de Desgaste (9/135), Herpes Zoster (2/135), Herpes Virus (1/135) y Sarcoma de Kaposi (1/135). Entre los pacientes estudiados, el conteo de células CD4+ se distribuyó así: <200 células/uL 88 (78%), 200-500 células/uL 22 (20%) y >500 células/uL 2 (2%).

GRÁFICA N 7

Relacion del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Infecciones Oportunistas en pacientes con <200 CD4+ (células/ uL) 2013 Y 2014



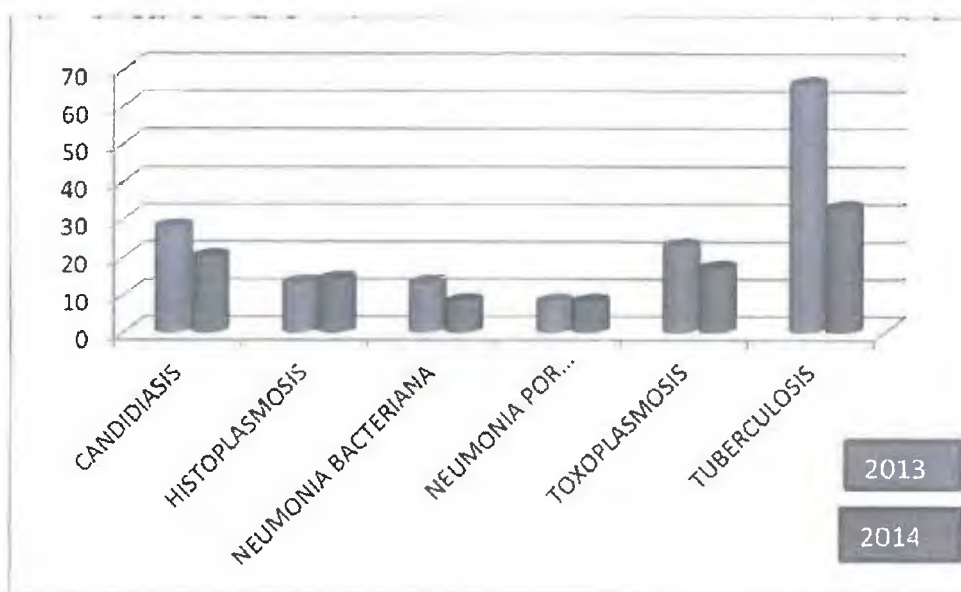
Fuente Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES Panamá 2016

En ambos años se observa la Tuberculosis como la Infección Oportunista más frecuente en la mayoría de estos pacientes, coincidiendo con la literatura médica que indica que la Tuberculosis es la principal enfermedad oportunista asociada al VIH en los países en desarrollo³⁴

GRAFICA N° 8

Relación del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014.

Principales Infecciones Oportunistas en pacientes con < 200 CD4+ en el año 2013 y 2014.



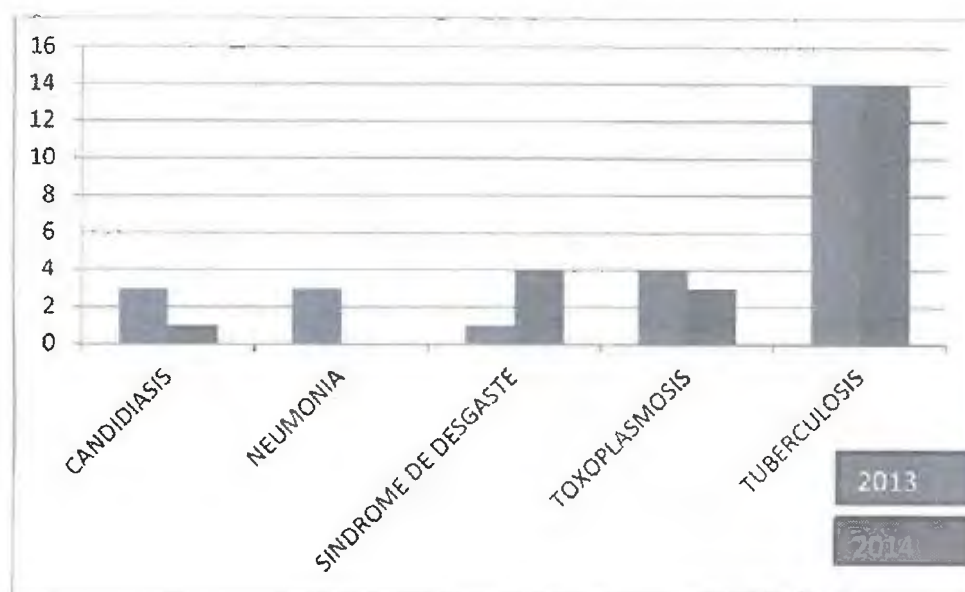
Fuente: Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES. Panamá 2016

En ambos años podemos observar que más del 78% de los pacientes con Infecciones Oportunistas tienen < 200 CD4+ células/uL, ya que a medida que la enfermedad por el VIH progresa, el número de Linfocitos CD4 + disminuye y aumenta el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas.

GRAFICA N° 9

Relación del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014.

Principales Infecciones Oportunistas en pacientes con 200-500 CD4+ en el año 2013 y 2014.



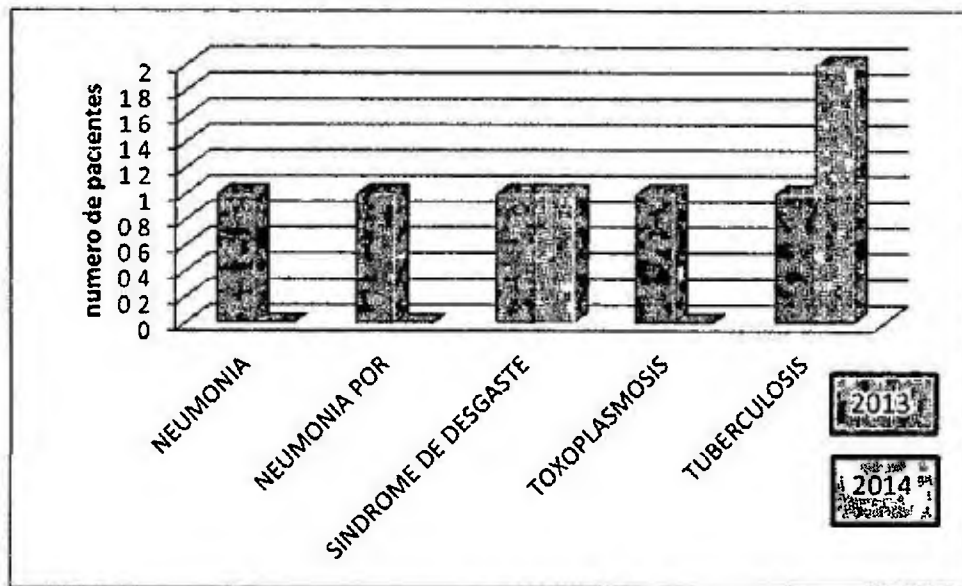
Fuente: Base de datos del Departamento de Genómica y Proteómica del ICGES. Panamá 2016

En el rango de 200-500 CD4+ células /uL en ambos años podemos observar que en ambos años se sigue reflejando el aumento de Tuberculosis en estos pacientes.

GRAFICA N° 10

Relacion del conteo disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparicion de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre 2014

Principales Infecciones Oportunistas en pacientes con >500 CD4+ en el año 2013 y 2014



Fuente Base de datos del Departamento de Genomica y Proteomica del ICGES Panama 2016

En el rango de > de 500 CD4+ células /uL, podemos observar que ambos años presentan infecciones oportunistas en menor cantidad para el 2013 (3%) y para el 2014 (2%). Observamos que se mantiene la Tuberculosis como la infección oportunista más frecuente. En el 2013 con 1 caso y en el 2014 se duplica el número de casos.

CALCULOS ESTADISTICOS

En el analisis se siguen los siguientes pasos

- 1 Tabular la informacion obtenida en una tabla de contingencia o tabla de 2 x 2

Año 2013

		Infecciones Oportunistas (IO)		
		Con IO	Sin IO	
CD4+	<200	138	185	323
	>200	31	208	239
		169	293	N 562

- 1 Establecer la fuerza de asociacion entre variables mediante la aplicacion de la razon de disparidades (RD) o de productos cruzados (RPC) dos variables (FR y E)

		CONTROLE	
		EXPOSITOS	NO EXPOSITOS
CASOS	EXPOSITOS	a	b
	NO EXPOSITOS	c	d

$$OR = a \times d / b \times c$$

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C} = 5 \text{ (AÑO 2013)}$$

$$B \times C$$

Los pacientes que presentan < 200 CD4+ células/uL tienen 5 veces más riesgo de presentar infecciones oportunistas.

2. Para determinar la significancia estadística se realiza el cálculo estadístico chi al cuadrado.

$$\chi^2 = 57.828$$

Chi al cuadrado es igual a 57,828 con 1 grado de libertad.

El valor de p de dos colas es inferior a 0,0001

La asociación entre el número de disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2013 a diciembre de 2013, se considera con un alto grado de significancia estadística.

Año 2014

Infecciones Oportunistas (IO)				
CD4	Con IO	Sin IO		
	<200	88	130	218
	>200	24	182	239
	112	312	N 424	

- 1 Establecer la fuerza de asociacion entre variables mediante la aplicacion de la razon de disparidades (RD) o de productos cruzados (RPC) dos variables (FR y E)

		CONTROLE	
		EXPOS	NO EXPOS
CD4+	EXPOS	a	b
	NO EXPOS	c	d

$$OR = a \times d / b \times c$$

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C} = 5.13 \quad (\text{AÑO 2014})$$

$$B \times C$$

Los pacientes que presentan < 200 CD4+ células/uL tienen 5 veces más riesgo de presentar infecciones oportunistas.

2. Para determinar la significancia estadística se realiza el cálculo estadístico chi cuadrado.

$$\chi^2 = 44.934$$

Chi cuadrado es igual a 44.934 con 1 grado de libertad.

El valor de p de dos colas es inferior a 0,0001.

La asociación entre el número de disminuido de Linfocitos CD4+ con la aparición de Infecciones Oportunistas en pacientes VIH positivos, atendidos por primera vez en el Instituto Gorgas de Estudios de la Salud, de enero 2014 a diciembre de 2014, se considera con un alto grado de significancia estadística.

CAPÍTULO VI

DISCUSION

El presente estudio demuestra que la disminucion del numero de linfocitos CD4+ en los pacientes VIH positivos que se atendieron por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud se asocia a la ocurrencia de Infecciones oportunistas, siendo este un factor predictivo de inmuno supresion ³⁵ aplicable tambien a nuestro medio

Las infecciones oportunistas en su mayoria se presentan cuando el conteo de CD4+ es <200 celulas/uL ³⁶ coincidiendo con nuestro estudio donde la mayoria de la infecciones oportunistas estan presentes cuando los conteos de CD4+ son <200 celulas /uL En el Año 2013 el 80% de la infecciones oportunistas tenian valores menores de 200 celulas /uL y en el 2014 el 83 % de las infecciones oportunistas tambien se reflejaron en conteos menores de 200 celulas/uL

En nuestro estudio, los hombres presentaron mayor porcentaje de Infecciones Oportunistas que las mujeres durante los años 2013 y 2014 con un promedio de 81% hombres y 19% las mujeres El 35 % de los pacientes en este estudio se encuentran en el rango de 31-40 años, similar a lo que ocurre en Colombia Honduras, Venezuela y algunos paises de Europa, donde varia entre los 33 a los 40 años de edad ^{37 38}

Estos valores coinciden con un estudio realizado en Venezuela en un total de 228 pacientes con infeccion por VIH, Cuarenta y tres (84%) fueron hombres, La edad media fue 36 años 51 (22%) ³⁹

Las Infecciones Oportunistas son mas frecuentes en hombres que en mujeres, en una relacion 4 a 1 segun este estudio la cual difiere de otros estudios donde señalan una razon hombre/mujer de 2,8 a 1 ^{40 41 42 43}

La infeccion oportunista mas frecuente en este estudio fue la Tuberculosis con 41 % en el 2013 y 36 % en el 2014 en segundo lugar la Candidiasis con 16 % en el 2013 como en el 2014 y en tercer lugar la Toxoplasmosis con 14% en el 2013 y 15% en el 2014, donde el 83 % de las Infecciones Oportunistas en el 2013 y 81% en el 2014, tenian recuentos menores de 200 celulas /uL coincidiendo con estudios internacionales que se realizaron en la region oriental de Nepal, donde indica que, alrededor de 64 % de los pacientes con VIH / SIDA tenia un recuento de celulas CD4 + por debajo de 200 celulas / mm³, donde la mayoria de las infecciones oportunistas comunes fueron Tuberculosis (51,1 %) seguido de Candidiasis,(21,7 %) Se observo una relacion significativa ($p < 0,001$) entre la disminucion en el recuento de celulas CD4 + y la aparicion de infecciones oportunistas en pacientes con VIH / SIDA ⁴⁴

Datos del estudio realizado en la Universidad de Colombia difiere con nuestro estudio ya que sus hallazgos mas frecuentes fueron coccidiosis (40 6%),tuberculosis (16%), Hepatitis B (13 2%) y toxoplasmosis (8 4%), donde a pesar de los avances en el manejo del VIH/SIDA, la mayoria de pacientes se hospitalizan por Infecciones Oportunistas ⁴⁵

En un estudio realizado en Honduras en pacientes con VIH, observamos diferencias con nuestro estudio, ya que las Infecciones Oportunistas más frecuentes fueron candidiasis oral, toxoplasmosis cerebral y criptococosis cerebral ⁴⁶; sin embargo, en nuestro estudio sólo se contabilizaron 3 casos por criptococosis en el 2013, ya que en 2014 no se reportaron casos. En la literatura, encontramos diferencias con las Infecciones Oportunistas de países desarrollados, donde la toxoplasmosis cerebral no es frecuente y las infecciones por citomegalovirus(CMV) juegan un papel preponderante ^{47,48}.

En un estudio realizado en Venezuela, entre las Infecciones Oportunistas más frecuentes se observó que la neumonía fue el diagnóstico más común 23/51 (45%), 65 % causada por *Pneumocystis jirovecii*; seguido por el síndrome de desgaste 18/51 (35%) (39). Lo que difiere con nuestro estudio, ya que en este periodo se reportaron 8 casos por *Pneumocystis jirovecii* tanto en el 2013 como en el 2014. En otros estudios no se registran casos debido al poco índice de sospecha que se tenga con respecto a la misma.

La literatura indica que en los países desarrollados, la epidemiología y el espectro clínico de la PJP se han definido claramente y está bien documentada. Sin embargo, en la mayoría de los países en desarrollo, se sabe relativamente poco acerca de su prevalencia. En estudios que cubren países de África, Asia y América, la PJP se identificó como una infección oportunista frecuente en pacientes con SIDA de diferentes regiones geográficas. Una tendencia a un ritmo creciente de la PCP era evidente en los países en vías de desarrollo 2002-2010 ⁴⁹.

En cuanto a la Infeccion Oportunista mas frecuente en nuestro estudio, observamos que el 84 % de los que contaban con Tuberculosis en el 2013 eran del sexo masculino y la edad promedio de los pacientes para este periodo fue de 37 años. En el 2014, el 78 % de los pacientes con Tuberculosis eran del sexo masculino y la edad promedio de este año fue de 37 años igual que en el 2013. Estos resultados coinciden con el estudio realizado en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid 2007 -2008 por Ortega et al, en el analisis de las variables demograficas encontramos que el 80.3% de la poblacion pertenecia al sexo masculino, con una mediana de edad de 39.5 años ⁵⁰, ademas con lo establecido en el 2009 en un estudio realizado en el Hospital Santo Tomas de Panama (HST) por Denis et al, donde la poblacion masculina fue el 76% con una media de edad de 37 años ⁵¹

En otro estudio realizado en Argentina por Metta et al, se encontro que la edad promedio de presentacion fue de 35 años ⁵²

Se calcula que en el año 2012 hubo 8,6 millones de casos nuevos de tuberculosis en el mundo y esta causo la muerte de 1,3 millones de personas (de ellas, 320 000 seropositivas para el VIH). Este numero de defunciones por Tuberculosis sigue siendo inaceptablemente alto, ya que la mayoria son prevenibles ⁵³

Estudios publicados en los ultimos años han relacionado la aparicion de infecciones oportunistas con la cifra de linfocitos T CD4+ (54,55). Asi, la Tuberculosis extrapulmonar suele aparecer cuando los linfocitos T CD4+ descienden por debajo de 350 celulas /uL, la neumonia por *Pneumocystis jirovecii* y la criptosporidiosis ocurren por debajo de 200 celulas/ uL, la toxoplasmosis cerebral suele ocurrir con cifras inferiores a 150 celulas /uL,

la infección diseminada por micobacterias atípicas y la criptococosis por debajo de 100 células /uL y la enfermedad por citomegalovirus por debajo de 50 células /uL ^{56 57}

Este estudio demuestra que la disminución del conteo de CD4+ en los pacientes atendidos por primera vez en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud, está asociado al desarrollo de infecciones oportunistas, coincidiendo con un estudio de Honduras (58) y se relaciona a lo encontrado en la literatura, en la que se establece que la incidencia de serias infecciones que ponen en peligro la vida aumenta dramáticamente cuando el conteo de CD4 es menor de <200 células /uL ⁵⁹

Con este estudio, se reitera que la cuantificación de linfocitos CD4+ es útil como un marcador de riesgo predictivo para la adquisición de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos ⁶⁰, sin hacer diferencias de sexo, edad o procedencia al momento de su análisis, pero sí del grado de inmunosupresión con el cual el paciente puede estar cursando y que signifique mayor riesgo de morbimortalidad al adquirir tales infecciones, de manera tal que también contribuya y de fundamento a decidir brindar quimioprofilaxis a los pacientes

CONCLUSIONES

1. Las infecciones Oportunistas se presentaron en mayor frecuencia en hombres.
2. El grupo etario que más presentó infecciones oportunistas fue el de 31-40 años en el 2013 y de 21-30 en el 2014.
3. El promedio de edad de los pacientes que presentaron infecciones oportunistas fue de 36 años en ambos años.
4. Los pacientes que presentan infecciones oportunistas en estos años según este estudio se encuentran en un 63 % en la provincia de Panamá.
5. La infección oportunista más frecuente fue la tuberculosis en ambos años.
6. El 82% de las infecciones oportunistas se encuentran en un rango de < 200 CD4+ células/uL para el año 2013 y un 78% para el 2014.
7. Se encontraron 8 pacientes con Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* tanto en el 2013 como en el 2014. En otros estudios no se registran casos debido al poco índice de sospecha que se tenga con respecto a la misma.
8. Los pacientes que presentan < 200 CD4+ células/uL tienen 5 veces más riesgo de presentar infecciones oportunistas en ambos años.
9. Según los resultados del X² en ambos años indica que existe asociación entre las infecciones oportunistas y el número de CD4+ que tenga el paciente.
10. Este estudio es una línea basal para estudios posteriores.

RECOMENDACIONES

1. Continuar con las campañas de prevención del VIH-SIDA.
2. Que las autoridades de salud provean de los recursos necesarios para que los servicios de salud puedan brindar un diagnóstico oportuno a esta población.
3. Garantizar que esta población que ya cuenta con un diagnóstico positivo por VIH, tenga acceso a tratamiento.
4. Integrar los antirretrovirales (ARVs) a procesos de negociación y compra conjunta de medicamentos para reducir el precio de los ARVs.
5. Realizar estudios comparativos con otros años, ya que este estudio aporta una línea base para continuar con otras investigaciones.

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Unaid.org. Población mundial con VIH (sede Web). Datos 2014. Acceso 12 abril 2015. Disponible en <http://www.unaids.org>.
2. Ministerio de Salud de Panamá, Caja de Seguro Social, OPS/OMS Panamá, Clinton Helath Acces Initiative, Unifef,Usaid, et al. Normas para el manejo terapéutico de las personas con VIH en la República de Panamá. Julio 2011.
3. Revised clasification system for a suverllance case. Definition for AIDS among adolescents and adults. MMWK. 1993;41(17):1-17.
4. Kovacs, J. MD. Masur, H. MD. Profilaxis Against Opportunistic Infections in patients with human Immunodeficiency Virus infection. The New Eng. Journal of Med. Mayo 11, 2000; 342(19); 1416 - 1429.
5. Tantisiriwat, W. MD., Powderly, W. MD. Profilaxis of Opportunistic Infections. Infectious Disease, Clinics of North America. December 2000; 14(4): 1 - 15.
6. Acursio, F; Guimaraes, M. Uso de los servicios de salud y progresión al sida entre personas con infección por VIH en Belo Horizonte (Minas Gerais), Brasil. Revista Panamericana de Salud Pública. (1998). Pág. 331-340.
7. Ministerio de Salud de Panamá. Dirección General de Salud. Departamento de Epidemiología. Vigilancia de ITS/VIH/SIDA. Sección de Estadísticas. Panamá, 2016.
8. Grupo para el Estudio Anónimo no Relacionado de Seroprevalencia de VIH en Consultas de ETS. Seroprevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes de consultas de enfermedades de transmisión sexual, 1998-2000. Med Clin (Barc) 2002;119(7):249-51.
9. Marks G, Crepaz N, Janssen R. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. AIDS 2006;20(10):1447-50.
10. Ministerio de Salud de Panamá. Medición del Gasto en Sida. Panamá 2014.
11. Krentz H, Auld M, Gill M. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/microL) with HIV infection. HIV Med 2004;5(2):93-8.
12. Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucci M, Lepri AC, Galai N, Vlahov D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. BMJ. 1996;313: 583-6.
13. Deschamps MM, Fitzgerald DW, Pape JW, Johnson WD. HIV infection in Haiti: natural history and disease progression. AIDS. 2000; 14(16):2515-21.
14. Prins M, Meyer L, Hessel N. Sex and the course of HIV infection in the pre and highly active antiretroviral therapy eras. AIDS. 2005;19: 357-70.
15. Furber AS. Is smoking tobacco an independent risk factor for HIV infection and progression to AIDS? Sex Trans Infect. 2007;83:41-6
16. HIV Infection and AIDS. Takhar, Sukhjit S., O Laughlin, Kelli N. Publicado January 1, 2014. Pág 1751 – 1767. Ed.2. 2014.

17. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. 2005-2006 ed. Baltimore: Johns Hopkins Medicine. Health Publishing Business Group; 2006.
18. Inmunología Celular y molecular: Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober. Cap. 21. Tercera edición. 1997. Editorial Interamericana-McGraw-Hill. Unidad 7. Tema 3. 1.3.1.
19. Romero Cabello. Microbiología y parasitología humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas. Editorial Médica Panamericana Madrid, segunda edición. 2000.
20. Manifestaciones Clínicas Generales de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas Principios y práctica. Sterling, Timothy R, Chaisson, Richard E. Publicado Enero 1, 2016. Pag 1615-1633. 2016.
21. Gonzalez, E, Kulkarni, H, Bolivar, H, Mangano, A, Sanchez, R et al. The influence of CCL3L1 gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science*. (2005). 307:1434-1440.
22. Abdelwahab SF, Cocchi F, Bagley KC, et al. HIV-1-suppressive factors are secreted by CD4+ cells during primary immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* (United States) 2003; 100(25): 15006-10.
23. Stocker H, Scheller C, Jassoy C. Destruction of primary CD4(+) T cells by cell-cell interaction in human immunodeficiency virus type 1 infection *in vitro*. *J Gen Virol* (England) 2000; 81(Pt 8): 1907-11.
24. Bartlett JG, Gallant JE, Pham PA Medical management of HIV infection (15ed) Knowledge source solutions. Durham. (2009).
25. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents. NIH/CDC/IDSA. (2008)
26. Crowe S M, Carlin J B, Stewart K I, et al. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 4: 770-6. 1991.
27. David. N.Gilbert. Guía Sanford para el tratamiento del VIH/SIDA. (2012).
28. Centro Nacional para la Prevención y Control del SIDA, Secretaría de Salud de México. 2012.
29. Crum-Cianflone NF, et al. Trends and causes of hospitalizations among HIV-infected persons during the late HAART era: what is the impact of CD4 cell counts and HAART use *J Acquir Immune Defic Syndr*. (2010).
30. Jewett J F, Hecht F M. Preventive health care for adults with HIV infection. *J A M A* 269: 1144-53. (1993).
31. Crowe S M, Carlin J B, Stewart K I, et al. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr*. (1991) 4: 770-6.
32. Miró J M, Buira E, Mallolas J, et al. Linfocitos CD4+ e Infecciones Oportunistas y Neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clí (Barc)*. (1994) 102: 566-70.
33. Jewett J F, Hecht F M. Preventive health care for adults with HIV infection. *J A M A*. (1993). 269: 1144-53.
34. Kaiser Family Foundation. Guía para la cobertura del VIH/SIDA. Octubre 2009.

35. Kovacs, J. MD. Masur, H. MD. Profilaxis Against Opportunistic Infections in patients with human Immunodeficiency Virus infection. *The New Eng. Journal of Med.* Mayo 11, 2000; 342 (19); 1416 -1429.
36. Fauci, A., Clifford, H. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En Harrison. Principios de Medicina Interna. 14 ed. Madrid España, 1998; 2: 2034-2107.
37. Maurera ED, Reyes Y, Guerrero JM, Herde JD, Capriles AE, Diaz MS, et al. Epidemiología de la infección por HIV/SIDA en el Servicio de Medicina Interna III del Hospital Vargas de Caracas. *Medicina Interna (Caracas)*. 2011;27: 137-43.
38. Callejas S. Estudio caso-control de los pacientes infectados por el VIH atendidos en urgencias. *Emergencias*. 2010;22: 259-63.
39. HIV and opportunistic infections in a western hospital of Venezuela, 2007-2009 A. Herrera-Martínez, Y. Herrera A.M. Pineda. *International Journal of Infectious Diseases*, 2010-03-01, Volumen 14, Pages e402-e402.
40. Yazdan Y, Chêne G, Losina E, Goldie SJ, Merchadou LD, Alfan-dari S, et al. Incidence of primary opportunistic infection in two human immunodeficiency virus-infected French clinical cohorts. *Int J Epidemiol*. 2001; 30: 864-71.3.
41. Franco C, Ferrer H, Sánchez L, Oletta JF. Infecciones oportunistas en individuos VIH (+) hospitalizados. Hospital Vargas de Caracas, 2005-2006. *CIMEL*. 2008;13: 2.4.
42. Lizarazo J, Castro F, de Arco M, Chaves O, Peña Y. Infecciones oportunistas del sistema nervioso central en pacientes con VIH atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz: Cúcuta, 1995 -2005. *Infect*. 2006; 10: 226-31.7.
43. Cortes JA, Hidalgo P, Rey DL, Parra GA, Gutierrez IF. Tuberculosis en pacientes con infección por VIH en el Hospital Universitario de San Ignacio: 2002-2006. 2007;11:16-22.8
44. Opportunistic infections and clinical profile of HIV/AIDS patients: A study from eastern region of Nepal. *Nepal Med Coll J*. Publicado December 1, 2014. Volumen 16, Número 2-4; Páginas 194-7.
45. Pérez Guzmán Jenny Alejandra, Mora García, Marta. Infecciones oportunistas en pacientes con VIH/sida en el Hospital Universitario del Caribe. 2012-2014.
46. Carbajal BH, Bu E, Sierra M. Prevalencia de infecciones oportunistas en pacientes VIH positivos asociados al conteo disminuido de células linfocitos CD4+, hospital escuela, mayo-septiembre 2001. *Rev Med Post UNAH*. 2002; 7: 10-4.
47. Mussini C, Manzardo C, Johnson M, Monforte AD, Uberti-Foppa C, Antinori A, et al. Patients presenting with AIDS in the HAART era: A collaborative cohort analysis. *AIDS*. 2008;22: 2461-9.
48. Xiao J, Gao G, Li Y, Zhang W, Tian Y, Huang Y, et al. Correction: Spectrums of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected patients in tertiary care hospital, China. *PLoS ONE*. 2014;9, 10.1371
49. Y. De Armas Rodríguez, G. Wissmann, A.L. Müller, M.A. Pederiva, M.C. Brum, R.L. Brackmann V. Capó De Paz, and E.J. Calderón *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in developing countries. Agosto, 2011.
50. Ortega-Paz, L; Pinto-Llerena, J; Castro, F; Carrillo, A; O'Neill, G; Castillo, B. Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes que viven con VIH/sida

- atendidos en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Panamá, 2007 – 2010. Rev, meédico. Científica ISSN 2218-8266. Año 201, Volúmen 24 (2): 12-20.
51. Denis B, Villarreal G, Laguna A. Presentación clínica de tuberculosis en pacientes VIH+ atendidos en el Hospital Santo Tomás. Panamá. CIMEL 2010 15(1): 19-22.
 52. Metta HA, Corti M, Ambroggi M. Aspectos epidemiológicos. clínicos. diagnósticos y terapéuticos de la tuberculosis extrapulmonar en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Revista Panamericana de Infectología 2006; 8(4):21-26.
 53. Estadísticas Sanitarias mundiales. Disponible en <http://www.who.int>. 2014.
 54. Bartlett JG, Gallant JE, Pham PA. Medical management of HIV infection. Knowledge source solutions. (2009).
 55. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents. NIH/CDC/IDSA. (2008).
 56. Crowe S M, Carlin J B, Stewart K I, et al. Predictive value of CD4 Lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. J Acquir Immune Defic Syndr (1991) 4:770-6.
 57. David. N. Gilbert. Guía Sanford para el tratamiento del VIH/ SIDA. 2012.
 58. Wendy Karely Moncada-Navas, Efraín Bú-Figueroa. Impacto del tratamiento antiretroviral en el conteo de Células CD4+ y su relación en la incidencia de infecciones oportunistas en los pacientes VIH en el Hospital Escuela. Julio 2004 – Agosto 2005.
 59. Hammer SM. Management of Newly Diagnosed HIV Infection. New England Journal of Medicine; October, 2005; 353: 1702-10.
 60. Fauci A, Pantaleo G, Stanley S. y Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. Ann Intern Med. Apr 1996; 124: 654-663.

ANEXO



Código GPC09
Revisión 5
Fecha 27 Nov-09

INSTITUTO CONMEMORATIVO GORGAS DE ESTUDIOS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE GENÓMICA Y PROTÓMICA
FORMULARIO DE SOLICITUD DE PROVIRAL Y MONITOREO VIH/SIDA

Prueba Solicitada ☐ Carga Viral VIH 1 ☐ CD4/CD8 ☐ Proviral VIH 1

DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Nombre _____ Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____ de Casada _____

ESCRIBA NOMBRES DEL PACIENTE CON LETRA LEGIBLE. PREFERIBLE EN IMPRINTA

Sexo M ☐ F ☐ Fecha de Nacimiento _____ Edad _____

Cédula _____ Ocupación _____ Teléfono _____

Provincia _____ Distrito _____ Corregimiento _____

INFORMACIÓN CLÍNICA BÁSICA

Fecha de diagnóstico de VIH _____ Estado Clínico Asintomático ☐ Agudo ☐ SIDA ☐

Infecciones oportunistas _____
NO ESCRIBA SIGLAS DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS. UTILICE NOMBRE COMPLETO O COMÚN

Paciente en tratamiento (triple terapia) SI ☐ NO ☐ Tiempo que lleva en tratamiento _____
SE REQUIERE INFORMACIÓN ACTUALIZADA DE TRATAMIENTO

Esquema de tratamiento _____

Motivo de la Prueba ☐ Embarazo ☐ Sospecha de Resistencia ☐ Cambio de Tratamiento

☐ Primer examen de monitoreo ☐ Confirmación de diagnóstico VIH ☐ Monitoreo

Carga Anterior _____ copias/ml Recuento Anterior CD4 _____ CD8 _____

Fecha _____ Fecha _____

RESULTADOS

CD4 _____ CD8 _____ Fecha _____

Carga Viral VIH _____ Fecha _____

SOLICITADO

Médico de Clínica VIH o infectólogo _____
SIN SEÑAL DEL MÉDICO

Región _____ Instalación de Salud _____
DIGITE DE SU U NOMBRE DEL HOSPITAL O CLÍNICA TAN

*Todo formulario debe ser llenado con información actualizada del paciente. No deje espacios
sin llenar. FORMULARIO SIN INFORMACIÓN COMPLETA ES CAUSA DE RECHAZO*

Telefonos (507) 527 4821 / 527 4829

yzaldívar@gorgas.gob.pa